

Keytruda[®] (pembrolizumab) w leczeniu raka przełyku i gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, grudzień 2021

Autorzy**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

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 6 |
| 1 Cel pracy..... | 9 |
| 2 Metodyka..... | 11 |
| 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych..... | 11 |
| 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia | 11 |
| 2.3 Strategia ekstrakcji danych..... | 14 |
| 2.4 Ocena jakości informacji..... | 14 |
| 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)..... | 15 |
| 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)..... | 15 |
| 3 Wyniki przeglądu systematycznego..... | 16 |
| 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych. 16 | |
| 3.1.1 Opracowania pierwotne..... | 16 |
| 3.1.2 Badania efektywności praktycznej | 18 |
| 3.1.3 Opracowania wtórne | 19 |
| 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych | 21 |
| 3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy..... | 22 |
| 3.4 Ocena jakości informacji..... | 24 |
| 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 25 |
| 4 Analiza wyników badań pierwotnych..... | 27 |
| 4.1 Skuteczność leczenia | 27 |
| 4.1.1 Przeżycie całkowite | 27 |
| 4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby | 28 |
| 4.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi..... | 29 |
| 4.1.4 Najlepsza ogólna odpowiedź | 30 |
| 4.1.5 Czas trwania odpowiedzi | 30 |
| 4.2 Jakość życia | 31 |
| 4.2.1 Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 | 31 |
| 4.2.2 Zmiana wartości uzyskanej w module przelykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18 | 31 |
| 4.3 Profil bezpieczeństwa | 32 |
| 5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa | 35 |
| 5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports | 35 |
| 5.1.2 VigiAccess..... | 36 |
| 6 Analiza wyników efektywności praktycznej | 38 |
| 7 Dyskusja i ograniczenia | 39 |
| 7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki..... | 39 |

| | | |
|------------------|--|-----------|
| 7.2 | Zidentyfikowane ograniczenia | 41 |
| 7.2.1 | Ograniczenia analizy | 41 |
| 7.2.2 | Ograniczenia dostępnych danych | 42 |
| 7.3 | Wyniki innych analiz | 42 |
| 7.4 | Siła dowodów | 43 |
| 8 | Wnioski | 45 |
| Aneks 1. | Strategia przeszukiwania baz danych | 46 |
| | Identyfikacja opracowań pierwotnych | 46 |
| | Identyfikacja badań efektywności praktycznej | 47 |
| | Identyfikacja opracowań wtórnych | 48 |
| Aneks 2. | Prace włączone do opracowania | 50 |
| | Badania pierwotne | 50 |
| | Badania efektywności praktycznej | 50 |
| | Opracowania wtórne | 51 |
| Aneks 3. | Prace wykluczone z opracowania | 52 |
| | Badania pierwotne | 52 |
| | Badania efektywności praktycznej | 55 |
| | Opracowania wtórne | 56 |
| Aneks 4. | Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych | 57 |
| | clinicaltrials.gov | 57 |
| | clinicaltrialsregister.eu | 57 |
| Aneks 5. | Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych | 58 |
| Aneks 6. | Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych | 60 |
| Aneks 7. | Przyczyny nieukończenia badania | 62 |
| Aneks 8. | Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania | 63 |
| Aneks 9. | Podsumowanie metodyki badań | 64 |
| Aneks 10. | Ocena ryzyka błędu systematycznego | 65 |
| Aneks 11. | Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 | 67 |
| Aneks 12. | Formularze ekstrakcji danych | 72 |
| Aneks 13. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 73 |
| Aneks 14. | Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych | 80 |
| | Spis rysunków | 86 |
| | Spis tabel | 87 |
| | Bibliografia | 89 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|--------|--|
| 5-FU | 5-fluorouracyl |
| AC | rak gruczolowy (ang. <i>adenocarcinoma</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| b. d. | Brak danych |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| ChT | chemioterapia |
| CI | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CPS | łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>) |
| CR | całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>) |
| DoR | czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>) |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency) |
| ESCC | płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>esophageal squamous cell carcinoma</i>) |
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) |
| GRADE | System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HER-2 | receptor ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>) |
| HR | ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| ITT | populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n. d. | nie dotyczy |
| n. r. | nie raportowano |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NICE | Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence |
| 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>) |
| 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>) |
| 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 | progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>) |
| PD-1 | receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>) |
| 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>) |
| PICOS | Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>) |
| PR | częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>) |
| QoL | jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>) |
| RD | różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>) |
| SCC | rak płaskonabłonkowy (ang. <i>squamous-cell carcinoma</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SD | stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>) |
| SR | Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>) |

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z pochodnymi platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przetyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego u osób, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

Metody

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

Do dnia 14.10.2021 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu 1 randomizowane badanie kliniczne (KEYNOTE-590) oraz dwa opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań z zakresu efektywności praktycznej ani badań, które można byłoby uwzględnić w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wykazała, że zidentyfikowane i włączone do analizy badanie niesie niskie ryzyko popelnienia błędu systematycznego.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki uzyskane w analizie w oparciu o dane z badania KEYNOTE-590.

Wyniki z zakresu skuteczności leczenia:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*):
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 : HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z ESCC: HR=0,72 (95% CI: 0,60; 0,88), $p = 0,0006$;
 - pacjenci z ESCC CPS ≥ 10 : HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75);
 - pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥ 10 : HR=0,83 (95% CI: 0,52; 1,34);
 - pacjenci z ESCC CPS < 10 : HR=0,99 (95% CI: 0,74; 1,32);
 - pacjenci z gruczolakorakiem CPS < 10 : HR=0,66 (95% CI: 0,42; 1,04);
 - pacjenci z PD-L1 CPS < 10 : HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,78);
 - pacjenci z gruczolakorakiem: HR=0,74 (95% CI: 0,54; 1,02);
 - pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym: HR=0,72 (95% CI: 0,60; 0,88);
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 : HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z PD-L1 CPS < 10 : HR=0,86 (95% CI: 0,68; 1,10);
 - wszyscy pacjenci: HR=0,73 (95% CI: 0,62; 0,86), $p < 0,0001$;
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*):

- pacjenci z ESCC: HR=0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), p<0,0001;
- pacjenci z ESCC CPS ≥10: HR=0,53 (95% CI: 0,40; 0,69);
- pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10: HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,81);
- pacjenci z ESCC CPS <10: HR=0,83 (95% CI: 0,64; 1,10);
- pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10: HR=0,76 (95% CI: 0,49; 1,19);
- pacjenci z gruczolakorakiem: HR=0,63 (95% CI: 0,46; 0,87);
- pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym: HR=0,65 (95% CI: 0,54; 0,78);
- pacjenci z PD-L1 CPS ≥10: HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,65), p<0,0001;
- pacjenci z PD-L1 CPS <10: HR=0,80 (95% CI: 0,64; 1,01);
- wszyscy pacjenci: HR=0,65 (95% CI: 0,55; 0,76), p<0,0001;
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*):
 - wszyscy pacjenci: OR=1,98 (95% CI: 1,47; 2,68), p<0,0001; RD=15,78 (95% CI: 8,96; 22,61), p<0,0001;
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10: OR=2,69 (95% CI: 1,64; 4,39), p=0,0001; RD=23,08 (95% CI: 12,07; 34,09), p<0,0001;
 - pacjenci z ESCC: OR=1,73 (95% CI: 1,22; 2,46), p=0,0021; RD=12,77 (95% CI: 4,74; 20,81), p=0,0018;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥10: OR=2,84 (95% CI: 1,85; 4,34), p<0,0001; RD=24,17 (95% CI: 14,69; 33,66), p<0,0001;
- czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. *duration of response*):
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10: MD=6,00 (95% CI: 1,77; 10,23), p=0,0064;
 - pacjenci z ESCC: MD=3,00 (95% CI: -0,02; 6,02), p=0,0529;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥10: MD=4,80 (95% CI: 0,75; 8,85), p=0,0216;
 - Wszyscy pacjenci: MD=2,30 (95% CI: 0,06; 4,54), p=0,0448.

Wyniki z zakresu jakości życia:

- zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej:
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10: MD=-1,96 (95% CI: -8,10; 4,18), p=0,5320;
 - pacjenci z ESCC: MD=-0,06 (95% CI: -4,23; 4,11), p=0,9775;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥10: MD=-1,77 (95% CI: -7,13; 3,59), p=0,5179;
 - wszyscy pacjenci: MD=-0,10 (95% CI: -3,68; 3,48), p=0,9563;
- zmiana wyniku w skali EORTC QLQ-OES18 w stosunku do wartości wyjściowej:
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10:
 - dysfagia: MD=-8,68 (-18,01; 0,65), p=0,0694;
 - ból: MD=-2,13 (-7,32; 3,06), p=0,4221;
 - refluks: MD=-5,10 (-11,31; 1,11), p=0,1089;
 - pacjenci z ESCC:
 - dysfagia: MD=-4,50 (-11,19; 2,19), p=0,1880;
 - ból: MD=-1,70 (-5,45; 2,05), p=0,3744;
 - refluks: MD=-1,49 (-5,80; 2,82), p=0,4980;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥10:

- dysfagia: MD=-8,20 (-16,16; -0,24), p=0,0443;
- ból: MD=-3,58 (-8,12; 0,96), p=0,1233;
- refluks: MD=-4,77 (-9,99; 0,45), p=0,0740;
- wszyscy pacjenci:
 - dysfagia: MD=-5,54 (-11,29; 0,21), p=0,0595;
 - ból: MD=-2,93 (-6,13; 0,27), p=0,0728;
 - refluks: MD=-0,93 (-4,65; 2,79), p=0,6239.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii:

- zdarzenia niepożądane ogółem:
 - jakiegokolwiek stopnia: 370/370 (100%) vs 368/370 (99%);
 - 3. stopnia: 318/370 (86%) vs 308/370 (83%);
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 90/370 (24%) vs 74/370 (20%);
- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych: 28/370 (8%) vs 38/370 (10%).

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z pochodnymi platyny i fluoropirymidyny stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego u osób, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Analiza pod względem zmiennych z zakresu skuteczności wykazała, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią cechował istotnie statystycznie lepszy profil skuteczności względem samej chemioterapii pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź (w tym zarówno całkowitą, jak i częściową odpowiedź), a także czasu trwania odpowiedzi. W zakresie jakości życia nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Odsetki zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz grupą samej chemioterapii.

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego u osób, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .

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) | Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 , leczeni w ramach terapii pierwszej linii. |
| Interwencja (I) | Pembrolizumab (Keytruda®) w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. |
| Komparator (C) | Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna bądź oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) lub paklitakselu, obejmująca następujące schematy: <ul style="list-style-type: none">• cisplatyna + 5-FU;• paklitaxel + karboplatyna;• oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX);• oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX). |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite;• przeżycie wolne od progresji choroby;• odsetek obiektywnych odpowiedzi;• najlepsza ogólna odpowiedź;• czas trwania odpowiedzi. Jakość życia Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• częstość występowania zdarzeń niepożądanych. |
| Typ badań (S) | Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none">• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none">• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. |

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 poszukiwania 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 ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 14.10.2021.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (M.D. i T.M.). 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 miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . | Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania w populacji pediatrycznej. Badania wśród pacjentów z wczesną postacią choroby. |
| Interwencja | Pembrolizumab (Keytruda) w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny. | Preparat Keytruda podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Brak skojarzenia z chemioterapią. Skojarzenie z niewłaściwym schematem chemioterapii. |
| Komparatory | Chemioterapia złożona ze związków platyny (cisplatyna, karboplatyna bądź oksaliplatyna) i fluoropirymidyny (fluorouracylu lub kapecytabiny) lub paklitakselu, obejmująca następujące schematy: <ul style="list-style-type: none"> • cisplatyna + 5-FU; • paklitaksel + karboplatyna; • oksaliplatyna + 5-FU (FOLFOX); • oksaliplatyna + kapecytabina (XELOX). | Porównanie z lekiem niezarejestrowanym lub nierefundowanym w Polsce w tym wskazaniu. Brak skojarzenia z chemioterapią. Skojarzenie z niewłaściwym schematem chemioterapii. |
| Punkty końcowe | Przeżycie całkowite. Przeżycie wolne od progresji choroby. Odpowiedź na leczenie. Czas trwania odpowiedzi na leczenie. Ocena jakości życia. Ocena częstości występowania zdarzeń niepożądanych. | Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia. |
| Typ badań | Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). 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 pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne). |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------|--------------------|--|
| | | 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 dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy. | Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii) Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: 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 | Niewymagany. | 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>): <ul style="list-style-type: none"> • 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. |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------|--------------------|---|
| | | 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 (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (T.M.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych 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 pełno tekstowej 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 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,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

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

† 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.

2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, 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. Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Różnice między grupami w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby oceniano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank i przedstawiono w formie ryzyka względnego (HR, ang. *hazard ratio*) i wartości p, przy czym wartości HR nie wyliczono samodzielnie i oparto się na danych prezentowanych przez autorów publikacji oraz tych zawartych na stronie clinicaltrials.gov.

Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badania włączonego do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja *as treated*).

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 w skojarzeniu z chemioterapią z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

W toku przeszukiwań baz danych 603 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, 44 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 6 prac (zarówno pełno tekstowych, abstraktów konferencyjnych, jak i pozycji w bazach danych badań klinicznych), które opisywały 1 RCT dotyczące zastosowania pembrolizumabu w analizowanej populacji.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu włączono badanie:

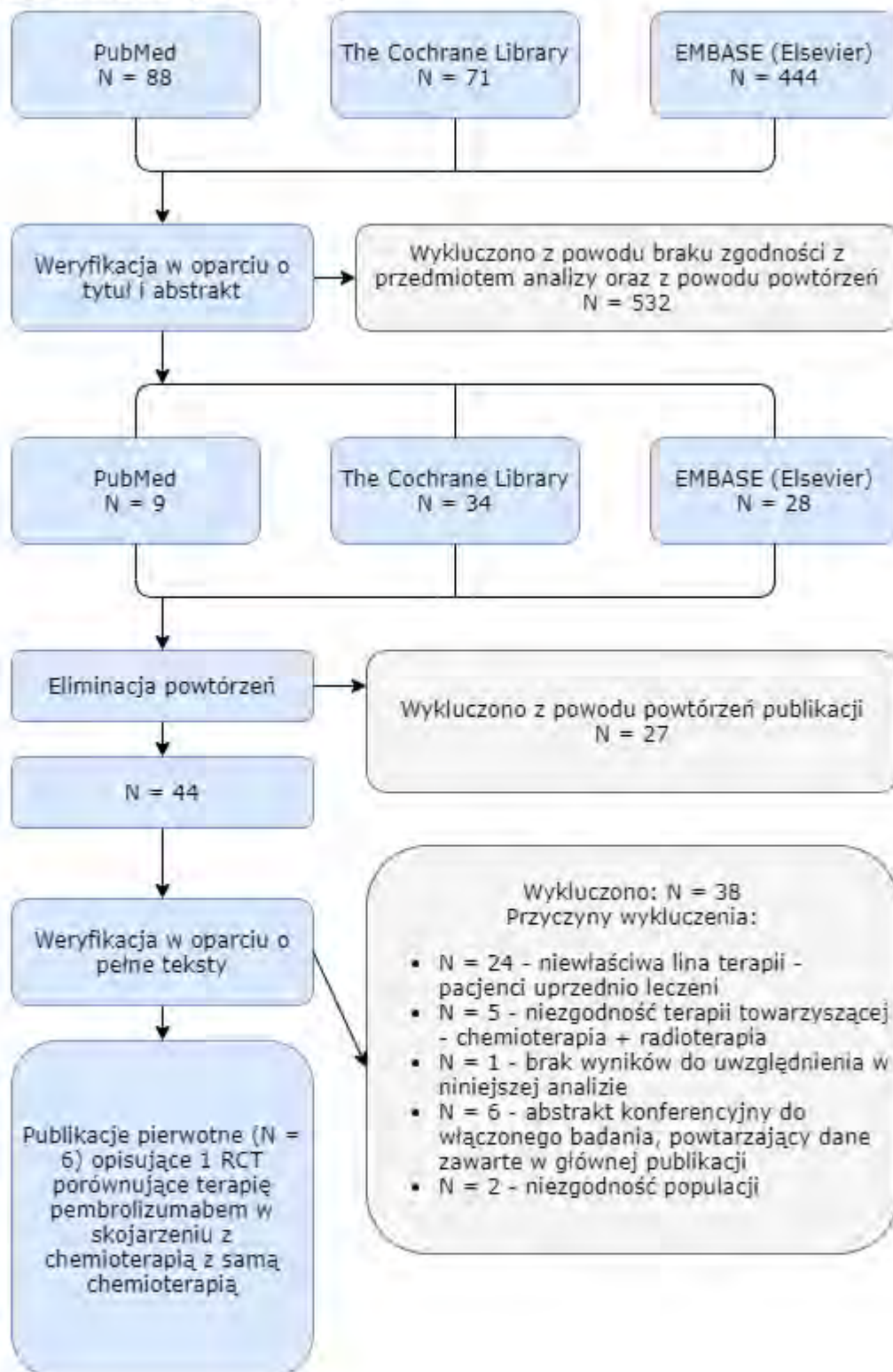
- KEYNOTE-590.

Zidentyfikowane badanie dotyczyło porównania z chemioterapią złożoną z 5-fluorouracylu oraz cisplatyny. Nie zidentyfikowano badań porównujących interwencję z innymi schematami chemioterapii wytypowanymi jako technologie opcjonalne w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego.

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

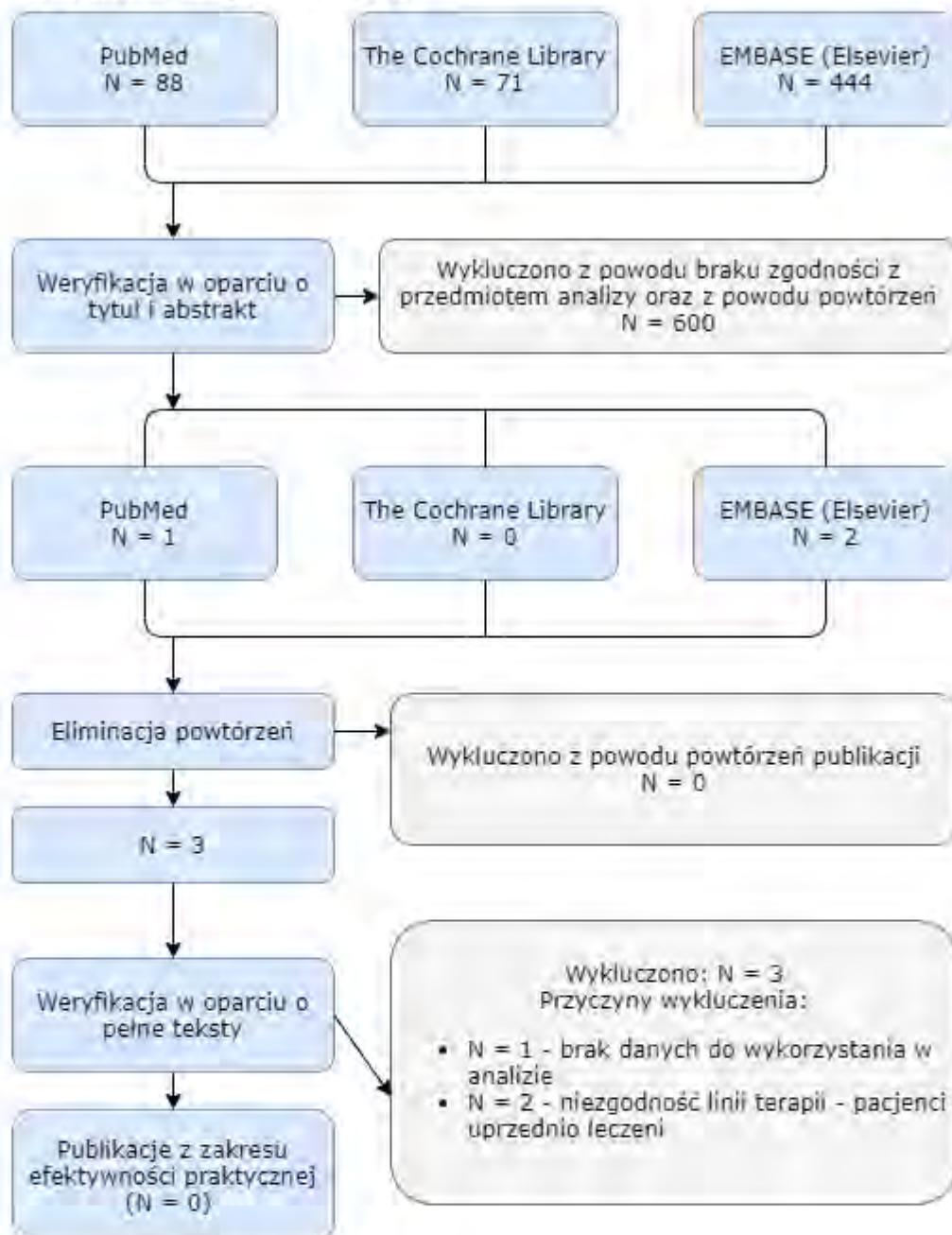
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 603 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, 3 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Nie zidentyfikowano żadnego opracowania spełniającego założone kryteria włączenia do analizy.

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. 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 603 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, 3 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.

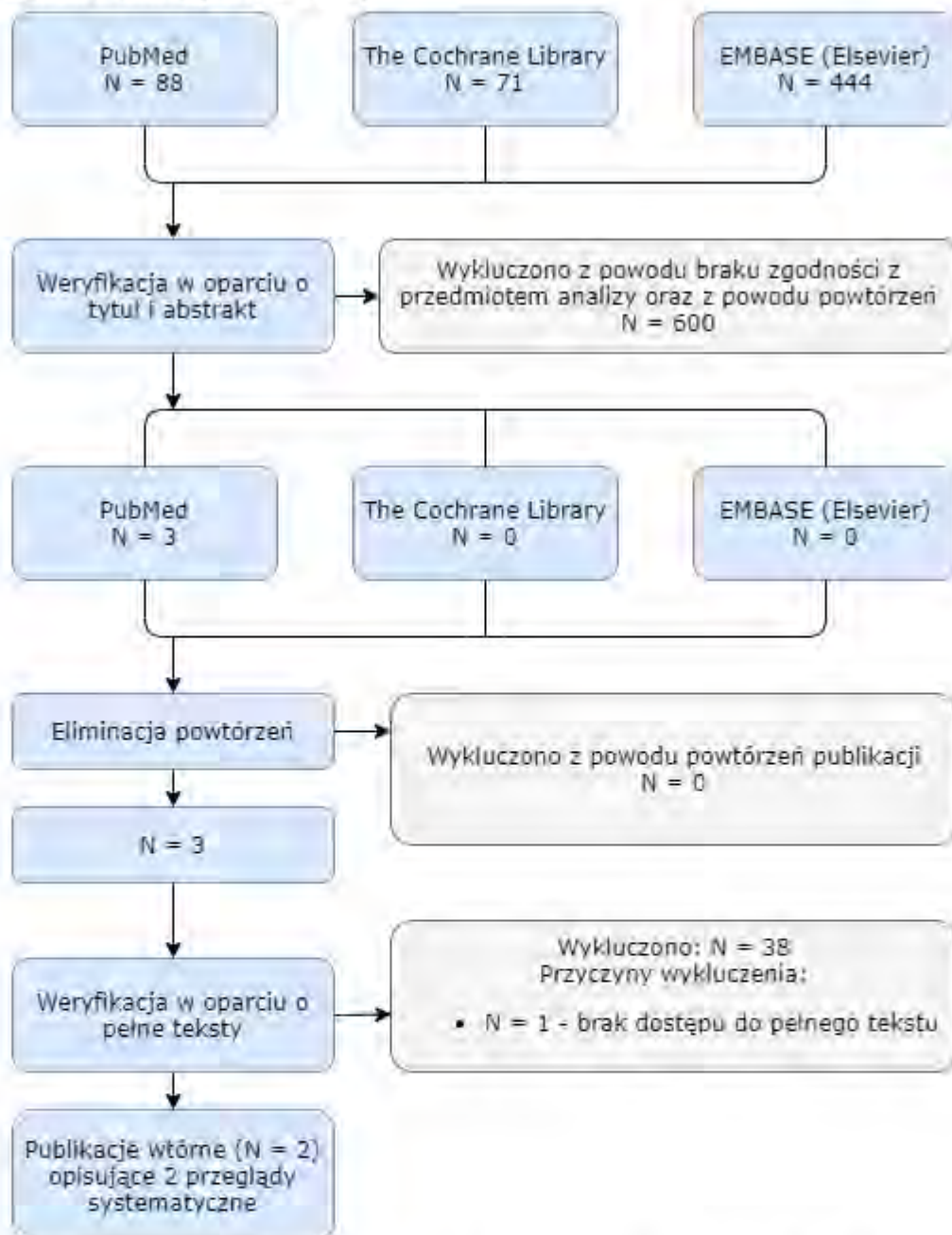
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Jin 2021;
- da Silva 2021.

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 skojarzonego z chemioterapią w leczeniu raka przetyku, 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 |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Jin 2021 (brak finansowania) | <p>Cel W oparciu o aktualne dowody dokonanie przeglądu profilu skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu, wraz z jego ograniczeniami, w celu określenia przyszłych kierunków badań.</p> <p>Przeszukane bazy Embase, PubMed, the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Brak limitu czasowego, opracowanie opublikowane w czerwcu 2021.</p> | <p>Populacja Pacjenci z zaawansowanym rakiem przetyku i rakiem żołądkowo-przetykowym.</p> <p>Interwencja Pembrolizumab w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Komparator Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator; włączono badania niekontrolowane oraz w których komparatorem było placebo w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Metodyka Do przeglądu włączano badania dotyczące pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.</p> | <p>Włączone badania Zaawansowany nowotwór: KEYNOTE-028, KEYNOTE-180, KEYNOTE-181, KEYNOTE-590</p> <p>Wyniki i wnioski Pembrolizumab wykazał dobry profil skuteczności i tolerancji. Wyniki badania KEYNOTE-590 torują drogę, aby pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią był leczeniem pierwszego rzutu w zaawansowanym ESSC. 22 marca 2021 r., FDA zatwierdziła pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią platyną i fluorouracylem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanych nowotworach EC i EGJ, niezależnie od histologicznego lub guzowego statusu PD-L1. Jednak dane z badania KEYNOTE-590 wykazały również, że u pacjentów z PD-L1 CPS <10 (n=347) terapia skojarzona nie zapewniła statystycznie istotnej poprawy przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią [HR=0,86; 95% CI: 0,68-1,10; mOS 10,5 (9,7-13,5) vs 10,6 (8,8-12,0)]. Dane sugerują brak korzyści z dodania pembrolizumabu do platyny/FP u pacjentów z CPS <10, pomimo zatwierdzenia przez FDA.</p> |
| da Silva 2021 (brak finansowania) | <p>Cel Porównać skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia anty-PD 1/PD-L1 z chemioterapią lub bez niej</p> <p>Przeszukane bazy PubMed, Embase, Cochrane Central, Web of Science, Medline, Scopus, ClinicalTrials.gov</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Od 1 stycznia 2010 r. do 23 listopada 2020 r.</p> | <p>Populacja Pacjenci z rakiem żołądkowo-przetykowym bez nadekspresji ERBB2.</p> <p>Interwencja Anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Komparator Celem było porównanie różnych schematów leczenia anty-PD 1/PD-L1 z chemioterapią lub bez niej między sobą. Na użytek metaanalizy sieciowej jako komparatory wykorzystano placebo i schematy chemioterapii.</p> <p>Metodyka Przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA) monoterapii anty-PD-1/PD-L1 lub skojarzonej z chemioterapią (chemioimmunoterapią).</p> | <p>Włączone badania 1. linia leczenia: ATTRACTION-4 (nivo-chemo), KEYNOTE-590 (pembro-chemo), CheckMate 649 (nivo-chemo), KEYNOTE-062 (pembro, pembro-chemo)</p> <p>Wyniki i wnioski NMA w zakresie terapii pierwszego rzutu obejmowała cztery badania (N = 3817), które wykazały, że chemioimmunoterapia poprawiła OS i PFS bez istotnej różnicy w bezpieczeństwie: chemioterapia niwolumabem, OS (HR: 0,83 [95% CI, 0,75-0,92]), PFS (HR 0,68 [95% CI, 0,57-0,81]), Pembrolizumab-chemioterapia: OS (HR 0,77 [95% CI, 0,67-0,88]), PFS (HR: 0,72 [95% CI, 0,60-0,85]) Najbezpieczniejsza była monoterapia pembrolizumabem w leczeniu pierwszego rzutu, SAE (OR 0,02 [95% CI, 0,00-0,2]), ale nie wykazało większej korzyści w zakresie OS niż pozostałe terapie, a w przypadku PFS wynik był gorszy.</p> |

3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 1 kontrolowane badanie kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9.

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabem z chemioterapią oceniano w badaniu KEYNOTE-590, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo w skojarzeniu z chemioterapią, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem przełyku lub z przerzutami lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (typu I wg klasyfikacji Siewerta). Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z aktywną chorobą autoimmunologiczną, chorobą wymagającą leczenia immunosupresyjnego lub pacjenci z potwierdzonym HER-2 dodatnim gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

Randomizację stratyfikowano na podstawie typu histologicznego nowotworu (rak płaskonabłonkowy w porównaniu do gruczolakoraka), regionu geograficznego (Azja w porównaniu do regionów poza Azją) oraz stanu sprawności w skali ECOG (0 oraz 1).

Pacjentów randomizowano (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m² iv. w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m² iv. na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU;
- placebo w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 80 mg/m² iv. w 1. dniu każdego trzytygodniowego cyklu przez maksymalnie sześć cykli oraz 5-FU w dawce 800 mg/m² iv. na dobę od 1. do 5. dnia każdego trzytygodniowego cyklu lub zgodnie z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi podawania 5-FU.

Leczenie pembrolizumabem lub chemioterapię prowadzono dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności, progresja choroby lub maksymalnie przez 24 miesiące.

Pacjentom przydzielonym losowo do leczenia pembrolizumabem zezwolono na kontynuację leczenia w przypadku progresji choroby, którą określano na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1, jeśli stan kliniczny był stabilny, aż do potwierdzenia pierwszych wyników badania radiologicznego wskazujących na progresję choroby w kolejnych badaniach obrazowych wykonanych przynajmniej 4 tygodnie później. Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu przeprowadzano co 9 tygodni.

W Tab. 6. zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badania włączonego do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badania KEYNOTE-590 włączonego do analizy.

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|--|--|
| Akronim badania KEYNOTE-590 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę MSD. | Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie Interwencja | Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka lub płaskonabłonkowego raka przełyku lub zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka połączenia przełykowo-przełykowego typu 1 (EGJ) • mierzalna choroba zgodnie z RECIST 1.1 | Pierwszorzędowy Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe Bezpieczeństwo |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|--|---|--|
| | <p>pembrolizumab 200 mg plus chemioterapia (5-fluorouracyl 800 mg/m² w dniach 1-5 plus cisplatyna 80 mg/m² w dniu 1. [do maksymalnie sześciu cykli]) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli.</p> <p>Komparator</p> <p>placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej plus chemioterapia (5-fluorouracyl 800 mg/m² w dniach 1-5 plus cisplatyna 80 mg/m² w dniu 1. [do maksymalnie sześciu cykli]) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli.</p> <p>Wszystkie terapie podawano dożylnie.</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>W dniu odcięcia danych 2 lipca 2020 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 22,6 miesiąca (IQR 19,6-27,1).</p> <p>Hipoteza</p> <p>Superiority.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • status sprawności wg Eastern Cooperative Group (ECOG) od 0 do 1 • odpowiednia funkcja narządów <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany rak przełyku, który można poddać resekcji lub potencjalnie można wyleczyć za pomocą radioterapii • wcześniejsza terapia zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka lub płaskonabłonkowego raka przełyku lub zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka Siewerta typu 1 • poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub znaczny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywanie konieczności przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie leczenia w ramach badania • rozpoznany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia; wyjątkami są nowotwory we wczesnym stadium (rak in situ lub stadium 1) leczone z intencją wyleczenia, rak podstawnokomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, rak piersi in situ, potencjalnie wyleczalny, oraz rak gardła in situ lub śródśluzówkowy • rozpoznane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • czynna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat • wcześniejsza terapia lekiem przeciwko programowanej śmierci komórki-1 (anty-PD-1), anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub środkiem skierowanym na inny koinhibitorowy receptor limfocytów T lub uczestnictwo we wcześniejszym w badaniu klinicznym dotyczącym pembrolizumabu (MK-3475) <p>Liczba pacjentów</p> <p>N = 749 (ITT)</p> <p>Interwencja: n = 373</p> <p>Komparator: n = 376</p> | <p>Odpowiedź obiektywna (ORR)</p> <p>Jakość życia</p> <p>Czas trwania odpowiedzi (DoR)</p> |

3.4 Ocena jakości informacji

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;

- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono dwa, najistotniejsze z punktu widzenia jednostki chorobowej punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*).

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10. Poniżej podsumowano ogólną ocenę ryzyka błędu systematycznego.

Badanie KEYNOTE-590, pod względem obu ocenianych punktów końcowych, oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego. Randomizacja w badaniu była przeprowadzona w sposób prawidłowy, badanie było podwójnie zaślepienie, a ocena punktów końcowych była przeprowadzona właściwie, w populacji ITT.

3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją wnioskowaną, 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 chorób nowotworowych, w tym raka przetyku (zgodnie z wytycznymi klinicznymi [APD Keytruda], a także z zaleceniami przeprowadzania analiz w chorobach onkologicznych [EMA; FDA]). Pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu, na którym oparto analizę, stanowią przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Drugorzędowe punkty końcowe stanowią odsetki pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź, czas trwania odpowiedzi oraz punkty końcowe z zakresu oceny jakości życia pacjentów i bezpieczeństwa terapii. 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. Są także istotne z punktu widzenia pacjenta.

Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu, z tego względu problem heterogeniczności nie jest w tym przypadku obecny. Populacja w badaniu włączonym do analizy odpowiada populacji wnioskowanej, a badanie jest dobrej jakości, przeprowadzone na licznej próbie (N = 749) i oceniono je jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego w skali RoB-2 wg Cochrane.

4 Analiza wyników badań pierwotnych

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

4.1 Skuteczność leczenia

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*);
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*);
- czas trwania choroby (DoR, ang. *duration of response*).

4.1.1 Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite oceniano w całej populacji oraz w trzech subpopulacjach: pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku, pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku i stwierdzoną obecnością PD-L1 oraz pacjentów ze stwierdzoną obecnością PD-L1. Zarówno w całej populacji, jak i we wszystkich wymienionych wyżej podgrupach odnotowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do grupy samej chemioterapii (wartości HR od 0,57 do 0,73). Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Przeżycie całkowite - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---|---------------------|---------|------------|---------------|---------|-----------|-------------------|-----------|
| | N | Mediana | 95% CI | N | Mediana | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 | 143 | 13,9 | 11,1; 17,7 | 143 | 8,8 | 7,8; 10,5 | 0,57 (0,43; 0,75) | <0,0001 |
| Pacjenci z ESCC | 274 | 12,6 | 10,2; 14,3 | 274 | 9,8 | 8,6; 11,1 | 0,72 (0,60; 0,88) | 0,0006 |
| Pacjenci z ESCC CPS ≥ 10 | 143 | 13,9 | 11,1; 17,7 | 143 | 8,8 | 7,8; 10,5 | 0,57 (0,43; 0,75) | b.d. |
| Pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥ 10 | 43 | 12,1 | 9,6; 18,7 | 54 | 10,7 | 8,2; 15,3 | 0,83 (0,52; 1,34) | b.d. |
| Pacjenci z ESCC CPS <10 | 121 | 10,5 | 9,2; 13,5 | 126 | 11,1 | 9,1; 12,4 | 0,99 (0,74; 1,32) | b.d. |
| Pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10 | 54 | 12,7 | 8,1; 16,1 | 46 | 8,4 | 5,5; 13,0 | 0,66 (0,42; 1,04) | b.d. |
| Pacjenci z PD-L1 CPS <10 | 186 | 13,5 | 11,1; 15,6 | 197 | 9,4 | 8,0; 10,7 | 0,62 (0,49; 0,78) | <0,0001 |
| Pacjenci z gruczolakorakiem | 99 | 11,6 | 9,7; 15,2 | 102 | 9,9 | 7,8; 12,3 | 0,74 (0,54; 1,02) | b.d. |
| Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym | 274 | b.d. | b.d. | 274 | b.d. | b.d. | 0,72 (0,60; 0,88) | b.d. |

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---|---------------------|---------|------------|---------------|---------|-----------|-------------------|-----------|
| | N | Mediana | 95% CI | N | Mediana | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |
| Wszyscy pacjenci | 373 | 12,4 | 10,5; 14,0 | 376 | 9,8 | 8,8; 10,8 | 0,73 (0,62; 0,86) | <0,0001 |
| Pacjenci rasy innej niż azjatycka | 177 | 10,5 | 9,6; 12,7 | 179 | 10,2 | 8,7; 11,8 | 0,84 (0,66; 1,06) | b.d. |
| Pacjenci rasy azjatyckiej | 196 | 14,0 | 11,2; 17,6 | 197 | 9,5 | 8,0; 11,1 | 0,64 (0,50; 0,80) | b.d. |
| Pacjenci w wieku <65 lat | 201 | b.d. | b.d. | 226 | b.d. | b.d. | 0,76 (0,61; 0,95) | b.d. |
| Pacjenci w wieku ≥65 lat | 172 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,69 (0,53; 0,89) | b.d. |
| Pacjenci płci żeńskiej | 67 | b.d. | b.d. | 57 | b.d. | b.d. | 0,89 (0,59; 1,35) | b.d. |
| Pacjenci płci męskiej | 306 | b.d. | b.d. | 319 | b.d. | b.d. | 0,70 (0,58; 0,84) | b.d. |
| Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0 | 149 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,72 (0,55; 0,94) | b.d. |
| Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1 | 223 | b.d. | b.d. | 225 | b.d. | b.d. | 0,73 (0,59; 0,90) | b.d. |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 186 | b.d. | b.d. | 197 | b.d. | b.d. | 0,62 (0,49; 0,78) | b.d. |
| Pacjenci z PD-L1 CPS <10 | 175 | b.d. | b.d. | 172 | b.d. | b.d. | 0,86 (0,68; 1,10) | b.d. |

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

4.1.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

W zakresie długości przeżycia wolnego od progresji choroby, zarówno w populacji ogólnej, jak i w subpopulacjach z płaskonabłonkowym rakiem przełyku, jak i z obecnością PD-L1, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii (wartości HR od 0,51 do 0,65). Wyniki przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Przeżycie wolne od progresji choroby - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|-------------------------------------|---------------------|---------|----------|---------------|---------|----------|-------------------|-----------|
| | N | Mediana | 95% CI | N | Mediana | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |
| Pacjenci z ESCC | 274 | 6,3 | 6,2; 6,9 | 274 | 5,8 | 5,0; 6,1 | 0,65 (0,54; 0,78) | <0,0001 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 186 | 7,5 | 6,2; 8,2 | 197 | 5,5 | 4,3; 6,0 | 0,51 (0,41; 0,65) | <0,0001 |
| Pacjenci z ESCC CPS ≥10 | 143 | 7,3 | 6,2; 8,2 | 143 | 5,4 | 4,2; 6,0 | 0,53 (0,40; 0,69) | b.d. |
| Pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10 | 43 | 8,0 | 6,0; 8,3 | 54 | 6,0 | 4,1; 6,2 | 0,49 (0,30; 0,81) | b.d. |
| Pacjenci z ESCC CPS <10 | 121 | 6,2 | 6,0; 6,4 | 126 | 6,0 | 5,3; 6,2 | 0,83 (0,64; 1,10) | b.d. |
| Pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10 | 54 | 6,3 | 5,6; 8,3 | 46 | 5,7 | 3,5; 6,3 | 0,76 (0,49; 1,19) | b.d. |
| Pacjenci z gruczolakorakiem | 99 | 6,3 | b.d. | 102 | 5,7 | b.d. | 0,63 (0,46; 0,87) | b.d. |
| Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym | 274 | b.d. | b.d. | 274 | b.d. | b.d. | 0,65 (0,54; 0,78) | b.d. |
| Wszyscy pacjenci | 373 | 6,3 | 6,2; 6,9 | 376 | 5,8 | 5,0; 6,0 | 0,65 (0,55; 0,76) | <0,0001 |

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---|---------------------|---------|----------|---------------|---------|----------|-------------------|-----------|
| | N | Mediana | 95% CI | N | Mediana | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |
| Pacjenci rasy innej niż azjatycka | 177 | 6,5 | 6,1; 8,1 | 179 | 6,0 | 5,3; 6,2 | 0,70 (0,55; 0,88) | b.d. |
| Pacjenci rasy azjatyckiej | 196 | 6,3 | 6,1; 6,8 | 197 | 5,4 | 4,4; 6,0 | 0,60 (0,48; 0,75) | b.d. |
| Pacjenci w wieku <65 lat | 201 | b.d. | b.d. | 226 | b.d. | b.d. | 0,69 (0,56; 0,85) | b.d. |
| Pacjenci w wieku ≥65 lat | 172 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,62 (0,48; 0,80) | b.d. |
| Pacjenci płci żeńskiej | 67 | b.d. | b.d. | 57 | b.d. | b.d. | 0,74 (0,49; 1,12) | b.d. |
| Pacjenci płci męskiej | 306 | b.d. | b.d. | 319 | b.d. | b.d. | 0,63 (0,53; 0,75) | b.d. |
| Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0 | 149 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,57 (0,45; 0,74) | b.d. |
| Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1 | 223 | b.d. | b.d. | 225 | b.d. | b.d. | 0,71 (0,58; 0,87) | b.d. |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 186 | b.d. | b.d. | 197 | b.d. | b.d. | 0,51 (0,41; 0,65) | b.d. |
| Pacjenci z PD-L1 CPS <10 | 175 | b.d. | b.d. | 172 | b.d. | b.d. | 0,80 (0,64; 1,01) | b.d. |

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przetyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

4.1.3 Odsetek obiektywnych odpowiedzi

W zakresie odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Istotną statystycznie korzyść odnotowano zarówno w całej populacji pacjentów, jak i w trzech subpopulacjach: pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku, pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku i stwierdzoną obecnością PD-L1 oraz pacjentów ze stwierdzoną obecnością PD-L1. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Odsetek obiektywnych odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | Placebo + ChT n/N (%) | OR | | RD | | NNTB (95% CI) |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|----------------------|-----------|--------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość P | RD (95% CI) | Wartość P | |
| Wszyscy pacjenci | 168/373 (45,0%) | 110/376 (29,3%) | 1,98 (1,47; 2,68) | <0,0001 | 15,78 (8,96; 22,61) | <0,0001 | 6,34 (4,42; 11,17) |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥10 | 73/143 (51,0%) | 40/143 (28,0%) | 2,69 (1,64; 4,39) | 0,0001 | 23,08 (12,07; 34,09) | <0,0001 | 4,33 (2,93; 8,29) |
| Pacjenci z ESCC | 120/274 (43,8%) | 85/274 (31,0%) | 1,73 (1,22; 2,46) | 0,0021 | 12,77 (4,74; 20,81) | 0,0018 | 7,83 (4,81; 21,09) |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 95/186 (51,1%) | 53/197 (26,9%) | 2,84 (1,85; 4,34) | <0,0001 | 24,17 (14,69; 33,66) | <0,0001 | 4,14 (2,97; 6,81) |

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przetyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

4.1.4 Najlepsza ogólna odpowiedź

W zakresie odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź oraz częściową odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Stabilizacja choroby miała miejsce częściej w grupie samej chemioterapii, natomiast progresja choroby nominalnie występowała częściej w grupie samej chemioterapii, jednak wynik nie uzyskał poziomu istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 10. Najlepsza ogólna odpowiedź - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Parametr | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | Placebo + ChT n/N (%) | OR | | RD | | NNTB/NNTH (95% CI) |
|----------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|------------------------|-----------|----------------------------|
| | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| CR | 24/373 (6,4%) | 9/376 (2,4%) | 2,80 (1,29; 6,12) | 0,0096 | 4,04 (1,11; 6,97) | 0,0069 | 24,75 (14,34; 90,07) |
| PR | 144/373 (38,6%) | 101/376 (26,9%) | 1,71 (1,26; 2,33) | 0,0006 | 11,74 (5,07; 18,41) | 0,0006 | 8,51 (5,43; 19,71) |
| SD | 128/373 (34,3%) | 174/376 (46,3%) | 0,61 (0,45; 0,81) | 0,0009 | -11,96 (-18,93; -4,99) | 0,0008 | 8,36 (5,28; 20,05) |
| PD | 42/373 (11,3%) | 59/376 (15,7%) | 0,68 (0,45; 1,04) | 0,0770 | -4,43 (-9,31; 0,45) | 0,0751 | - |

CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

4.1.5 Czas trwania odpowiedzi

W zakresie czasu trwania odpowiedzi, ocenianego wśród pacjentów, u których wystąpiła częściowa lub całkowita odpowiedź, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w odniesieniu do samej chemioterapii. Istotną statystycznie korzyść odnotowano zarówno w całej populacji pacjentów, jak i w trzech subpopulacjach: pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku, pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku i stwierdzoną obecnością PD-L1 oraz pacjentów ze stwierdzoną obecnością PD-L1. Wyniki przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---|---------------------|---------|-------|---------------|---------|------|--------------------|-----------|
| | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | MD (95% CI) | Wartość p |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS $\geq 10^*$ | 73 | 10,40 | 17,87 | 40 | 4,40 | 3,39 | 6,00 (1,77; 10,23) | 0,0064 |
| Pacjenci z ESCC* | 120 | 9,10 | 15,93 | 85 | 6,10 | 4,70 | 3,00 (-0,02; 6,02) | 0,0529 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS $\geq 10^*$ | 95 | 10,40 | 19,39 | 53 | 5,60 | 4,09 | 4,80 (0,75; 8,85) | 0,0216 |

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|-------------------|---------------------|---------|-------|---------------|---------|------|-------------------|-----------|
| | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | MD (95% CI) | Wartość P |
| Wszyscy pacjenci* | 168 | 8,30 | 13,23 | 110 | 6,00 | 5,35 | 2,30 (0,06; 4,54) | 0,0448 |

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

* Pacjenci, u których wystąpiła potwierdzona częściowa lub całkowita odpowiedź.

4.2 Jakość życia

4.2.1 Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 to 30-punktowy kwestionariusz opracowany w celu oceny jakości życia pacjentów onkologicznych. Odpowiedzi uczestników na pytanie dotyczące globalnego stanu zdrowia (GHS) „Jak oceniasz swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia?” (Pozycja 29) oraz pytanie dotyczące jakości życia (QoL) „Jak oceniasz swoją ogólną jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia?” (pozycja 30) zostały ocenione w 7-punktowej skali (1=bardzo słaby do 7=doskonały). Stosując transformację liniową, surowe wyniki zostały znormalizowane tak, aby wyniki mieściły się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik oznaczał lepszy ogólny wynik. Zgodnie z protokołem, oceniano zmianę łącznej punktacji GHS/QoL od wartości początkowej do 18. tygodnia.

Tab. 12. Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---------------------------------------|---------------------|---------|-------|---------------|---------|-------|---------------------|-----------|
| | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | MD (95% CI) | Wartość P |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS \geq 10 | 142 | -2,36 | 25,69 | 138 | -0,40 | 26,70 | -1,96 (-8,10; 4,18) | 0,5320 |
| Pacjenci z ESCC | 270 | -2,00 | 24,27 | 264 | -1,94 | 24,83 | -0,06 (-4,23; 4,11) | 0,9775 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10 | 184 | -1,73 | 26,09 | 191 | 0,04 | 26,86 | -1,77 (-7,13; 3,59) | 0,5179 |
| Wszyscy pacjenci | 366 | -1,74 | 24,35 | 363 | -1,64 | 24,93 | -0,10 (-3,68; 3,48) | 0,9563 |

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

4.2.2 Zmiana wartości uzyskanej w module przełykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18

EORTC QLQ-OES18 to kwestionariusz dotyczący konkretnej choroby, opracowany i zatwierdzony do pomiarów specyficznych dla raka przełyku i zawiera 18 elementów oceniających objawy dysfagii, bólu, objawów refluksu, ograniczeń w jedzeniu, lęku, suchości w ustach, smaku, obrazu ciała i włosów strata. Na potrzeby tego badania oceniono podskale Dysfagia (trzy pozycje), podskale Bólu (trzy pozycje) oraz podskale Reflaks (dwie pozycje). Wszystkie pozycje podskali zostały ocenione przy użyciu czteropunktowej skali Likerta z następującymi wyborami odpowiedzi: 1=wcale, 2=mało, 3=raczej, 4=bardzo. Surowe wyniki

dla podskal zostały wystandaryzowane w zakresie od 0 do 100 poprzez transformację liniową, przy czym wyższe wyniki objawów reprezentują wyższy („gorszy”) poziom objawów. Zgodnie z protokołem dla wszystkich uczestników w każdym ramieniu leczenia zgłoszono zmianę od wartości wyjściowej do 18. tygodnia w podskalach Dysfagia, Ból i Refluks. Ujemne zmiany od wartości wyjściowych wskazują na zmniejszenie nasilenia objawów.

W podgrupie pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 odnotowano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy terapii skojarzonej pembrolizumabem i chemioterapią. W zakresie pozostałych wyników wartości nominalne wskazywały na przewagę terapii skojarzonej, jednak nie uzyskano poziomu istotności statystycznej. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 13. Zmiana wartości uzyskanej w module przetykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18 - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Subskala | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---------------------------------------|----------|---------------------|---------|-------|---------------|---------|-------|-----------------------|-----------|
| | | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | MD (95% CI) | Wartość p |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 | Dysfagia | 142 | -5,11 | 38,94 | 138 | 3,57 | 40,70 | -8,68 (-18,01; 0,65) | 0,0694 |
| | Ból | 142 | -2,55 | 21,64 | 138 | -0,42 | 22,66 | -2,13 (-7,32; 3,06) | 0,4221 |
| | Refluks | 142 | -0,16 | 25,96 | 138 | 4,94 | 27,06 | -5,10 (-11,31; 1,11) | 0,1089 |
| Pacjenci z ESCC | Dysfagia | 270 | -1,18 | 38,94 | 264 | 3,32 | 39,92 | -4,50 (-11,19; 2,19) | 0,1880 |
| | Ból | 270 | -4,03 | 21,84 | 264 | -2,33 | 22,34 | -1,70 (-5,45; 2,05) | 0,3744 |
| | Refluks | 270 | -0,40 | 25,07 | 264 | 1,09 | 25,70 | -1,49 (-5,80; 2,82) | 0,4980 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 | Dysfagia | 184 | -7,18 | 38,62 | 191 | 1,02 | 40,05 | -8,20 (-16,16; -0,24) | 0,0443 |
| | Ból | 184 | -3,51 | 22,01 | 191 | 0,07 | 22,88 | -3,58 (-8,12; 0,96) | 0,1233 |
| | Refluks | 184 | -0,52 | 25,30 | 191 | 4,25 | 26,27 | -4,77 (-9,99; 0,45) | 0,0740 |
| Wszyscy pacjenci | Dysfagia | 366 | -3,18 | 39,09 | 363 | 2,36 | 40,15 | -5,54 (-11,29; 0,21) | 0,0595 |
| | Ból | 366 | -4,78 | 21,72 | 363 | -1,85 | 22,31 | -2,93 (-6,13; 0,27) | 0,0728 |
| | Refluks | 366 | -0,22 | 25,23 | 363 | 0,71 | 25,95 | -0,93 (-4,65; 2,79) | 0,6239 |

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przetyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

4.3 Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią i placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 370 (100%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu z 368 (99%) w grupie placebo i chemioterapii (Tab. 14). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 318 (86%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu do 308 (83%) w grupie placebo i chemioterapii. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane obejmowały zmniejszoną liczbę neutrofilii (89 [24%] pacjentów vs 64 [17%]), niedokrwistość (63 [17%] vs 81 [22%]) i neutropenię (54 [15%] vs 61 [16%]). Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 90 (24%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu do 74 (20%) w grupie placebo i chemioterapii. Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił

u 28 (8%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu z 38 (10%) w grupie otrzymującej placebo i chemioterapię. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 364 (98%) pacjentów w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z 360 (97%) w grupie placebo i chemioterapii. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego związane z leczeniem wystąpiły u 266 (72%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu do 250 (68%) w grupie placebo i chemioterapii, przy czym zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, wystąpiły odpowiednio u 9 (2%) w porównaniu do 5 (1%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew wystąpiły u 95 (26%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu z 43 (12%) w grupie placebo i chemioterapii. Niedoczynność tarczycy (40 [11%] vs 24 [7%]), zapalenie płuc (23 [6%] vs 2 [1%]) i nadczynność tarczycy (21 [6%] vs 3 [1%]) odnotowano w obu grupach (Tab. 14). Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 26 (7%) pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu do 8 (2%) w grupie placebo i chemioterapii, przy czym zgon z powodu zapalenia płuc wystąpił u 2 (1%) w porównaniu z 1 (<1%) pacjentem odpowiednio w grupie pembrolizumabu i chemioterapii oraz placebo i chemioterapii. Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-590.

| Zdarzenie niepożądane | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | | Placebo + ChT n/N (%) | |
|--|-----------------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | Jakiegokolwiek | 3. stopnia | Jakiegokolwiek | 3. stopnia |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 370/370 (100%) | 318/370 (86%) | 368/370 (99%) | 308/370 (83%) |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | 90/370 (24%) | b.d. | 74/370 (20%) | b.d. |
| Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych | 28/370 (8%) | b.d. | 38/370 (10%) | b.d. |
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem* | | | | |
| Ogółem | 364/370 (98%) | 266/370 (72%) | 360/370 (97%) | 250/370 (68%) |
| Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | 9/370 (2%) | b.d. | 5/370 (1%) | b.d. |
| Nudności | 233/370 (63%) | 26/370 (7%) | 220/370 (59%) | 24/370 (6%) |
| Spadek apetytu | 145/370 (39%) | 13/370 (4%) | 119/370 (32%) | 16/370 (4%) |
| Niedokrwistość | 143/370 (39%) | 46/370 (12%) | 162/370 (44%) | 54/370 (15%) |
| Zmęczenie | 135/370 (36%) | 23/370 (6%) | 107/370 (29%) | 20/370 (5%) |
| Spadek liczby neutrofilii | 135/370 (36%) | 84/370 (23%) | 109/370 (29%) | 62/370 (17%) |
| Wymioty | 110/370 (30%) | 23/370 (6%) | 99/370 (27%) | 18/370 (5%) |
| Biegunka | 97/370 (26%) | 12/370 (3%) | 85/370 (23%) | 7/370 (2%) |
| Neutropenia | 96/370 (26%) | 53/370 (14%) | 88/370 (24%) | 60/370 (16%) |
| Zapalenie żołądka | 96/370 (26%) | 21/370 (6%) | 93/370 (25%) | 14/370 (4%) |
| Spadek liczby białych krwinek | 89/370 (24%) | 32/370 (9%) | 69/370 (19%) | 18/370 (5%) |
| Wzrost kreatyniny we krwi | 67/370 (18%) | 5/370 (1%) | 70/370 (19%) | 1/370 (<1%) |
| Spadek liczby płytek krwi | 61/370 (16%) | 7/370 (2%) | 56/370 (15%) | 17/370 (5%) |
| Zapalenie błony śluzowej | 59/370 (16%) | 12/370 (3%) | 65/370 (18%) | 13/370 (4%) |
| Leukopenia | 24/370 (6%) | 6/370 (2%) | 28/370 (8%) | 11/370 (3%) |
| Trombocytopenia | 25/370 (7%) | 5/370 (1%) | 33/370 (9%) | 10/370 (3%) |
| Szum w uszach | 33/370 (9%) | 2/370 (1%) | 25/370 (7%) | 0/370 |
| Nadczynność tarczycy | 19/370 (5%) | 0/370 | 2/370 (1%) | 0/370 |

| Zdarzenie niepożądane | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | | Placebo + ChT n/N (%) | |
|--|-----------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | Jakiegokolwiek | 3. stopnia | Jakiegokolwiek | 3. stopnia |
| Niedoczynność tarczycy | 38/370 (10%) | 0/370 | 22/370 (6%) | 0/370 |
| Zaparcia | 50/370 (14%) | 0/370 | 63/370 (17%) | 0/370 |
| Astenia | 45/370 (12%) | 12/370 (3%) | 35/370 (9%) | 4/370 (1%) |
| Omdlenie | 43/370 (12%) | 2/370 (1%) | 39/370 (11%) | 4/370 (1%) |
| Wzrost poziomu AspAT | 18/370 (5%) | 3/370 (1%) | 19/370 (5%) | 2/370 (1%) |
| Spadek liczby limfocytów | 21/370 (6%) | 7/370 (2%) | 20/370 (5%) | 5/370 (1%) |
| Spadek wagi | 43/370 (12%) | 4/370 (1%) | 47/370 (13%) | 8/370 (2%) |
| Odwodnienie | 20/370 (5%) | 8/370 (2%) | 16/370 (4%) | 8/370 (2%) |
| Hipokaliemia | 34/370 (9%) | 17/370 (5%) | 41/370 (11%) | 19/370 (5%) |
| Hipomagnezemia | 21/370 (6%) | 2/370 (1%) | 14/370 (4%) | 3/370 (1%) |
| Hiponatremia | 32/370 (9%) | 20/370 (5%) | 40/370 (11%) | 20/370 (5%) |
| Zaburzenia smaku | 34/370 (9%) | 0/370 | 32/370 (9%) | 0/370 |
| Neuropatia obwodowa | 32/370 (9%) | 1/370 (<1%) | 32/370 (9%) | 0/370 |
| Sensoryczna neuropatia obwodowa | 34/370 (9%) | 1/370 (<1%) | 29/370 (8%) | 1/370 (<1%) |
| Czkawka | 40/370 (11%) | 0/370 | 33/370 (9%) | 0/370 |
| Zapalenie płuc | 20/370 (5%) | 7/370 (2%) | 0/370 | 0/370 |
| Lysienie | 51/370 (14%) | 0/370 | 39/370 (11%) | 0/370 |
| Świąd | 23/370 (6%) | 1/370 (<1%) | 8/370 (2%) | 0/370 |
| Wysypka | 29/370 (8%) | 0/370 | 18/370 (5%) | 1/370 (<1%) |
| Zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi[†] | | | | |
| Ogółem | 95/370 (26%) | 26/370 (7%) | 43/370 (12%) | 8/370 (2%) |
| Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych szczególnej uwagi | 2 (1%) [^] | b.d. | 1 (<1%) [^] | b.d. |
| Niedoczynność tarczycy | 40/370 (11%) | 0/370 | 24/370 (6%) | 0/370 |
| Zapalenie płuc | 23/370 (6%) | 2/370 (1%) | 2/370 (1%) | 1/370 (<1%) |
| Nadczynność tarczycy | 21/370 (6%) | 1/370 (<1%) | 3/370 (1%) | 0/370 |
| Zapalenie okrężnicy | 8/370 (2%) | 4/370 (1%) | 6/370 (2%) | 3/370 (1%) |
| Reakcje w miejscu wstrzyknięcia | 6/370 (2%) | 1/370 (<1%) | 4/370 (1%) | 0/370 |
| Zapalenie wątroby | 5/370 (1%) | 5/370 (1%) | 0/370 | 0/370 |
| Niewydolność nadnerczy | 4/370 (1%) | 2/370 (1%) | 2/370 (1%) | 0/370 |
| Ciężkie reakcje skórne | 4/370 (1%) | 4/370 (1%) | 2/370 (1%) | 2/370 (1%) |
| Zapalenie przysadki | 3/370 (1%) | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 |
| Zapalenie trzustki | 2/370 (1%) | 0/370 | 1/370 (<1%) | 1/370 (<1%) |
| Zapalenie mięśni | 1/370 (<1%) | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 |
| Zapalenie nerek | 1/370 (<1%) | 0/370 | 2/370 (1%) | 1/370 (<1%) |
| Zapalenie tarczycy | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 | 0/370 |
| Cukrzyca typu 1 | 1/370 (<1%) | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 |

B.d. - brak danych.

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa (as-treated) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przypisani do grupy leczenia i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

* Pokazano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, których częstość występowania wynosi 5% lub więcej w dowolnej grupie; zdarzenia stopnia 5. związane z leczeniem obejmowały gorączkę neutropeniczną, biegunkę, dysfunkcję wielonarządową, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, ostre uszkodzenie nerek, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc i zator, który wystąpił u jednego pacjenta w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, oraz gorączka neutropeniczna, zgon, zespół dysfunkcji wielonarządowej, posocznica i choroba śródmiąższowa płuc, które wystąpiły u jednego pacjenta w grupie placebo i chemioterapii.

[†] Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją oparto na liście terminów określonych przez sponsora, niezależnie od przypisania przez badaczy do leczenia w ramach badania.

[^] Zapalenie płuc.

5 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w analizowanej populacji. Wstępnie typowane do włączenia badanie KEYlargo, stanowiące obserwacyjne badanie 2. fazy ostatecznie odrzucono ze względu na niezgodność populacji: mimo iż uwzględniono w nim wskazanie odpowiadające wnioskowanemu, oprócz tego uwzględniano także pacjentów z innymi typami raka, w tym np. rakiem żołądka, co nie odpowiada kryteriom włączenia do niniejszej analizy, a jedyne zidentyfikowane dane wynikowe miały charakter łączny dla wszystkich wskazań, bez wydzielenia podgrupy dla wskazania wnioskowanego.

Zidentyfikowano natomiast poszerzone dane z zakresu bezpieczeństwa terapii lekiem Keytruda[®], pochodzące z międzynarodowej oraz europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane dane przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 15.) 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. 15. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 20.10.2021) [*adrreports.eu*].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego | 1309 |
| Choroby serca | 1095 |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne | 49 |
| Choroby ucha i błędnika | 71 |
| Choroby endokrynologiczne | 2246 |
| Choroby oka | 536 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 3311 |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | 5247 |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 1840 |
| Choroby układu odpornościowego | 615 |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | 2068 |

| | |
|--|---------------|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 3140 |
| Odchylenia w parametrach badań | 2227 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 1620 |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 1692 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 4311 |
| Choroby układu nerwowego | 2099 |
| Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego | 7 |
| Kwestie związane z produktem | 22 |
| Choroby psychiczne | 491 |
| Choroby nerek i układu moczowego | 1307 |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 84 |
| Choroby układu rozrodczego i piersi | 4272 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 2703 |
| Zaburzenia społeczne | 46 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 333 |
| Choroby naczyniowe | 650 |
| ŁĄCZNIE | 21 000 |

5.1.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Keytruda®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 16.).

Tab. 16. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 20.10.2021) [vigiaccess.org].

| Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA | Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance |
|--|---|
| Choroby krwi i układu limfatycznego | 1645 |
| Choroby serca | 1308 |
| Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne | 49 |
| Choroby ucha i błędnika | 137 |
| Choroby endokrynologiczne | 2177 |
| Choroby oka | 732 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 5106 |
| Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania | 9364 |
| Choroby wątroby i dróg żółciowych | 1737 |

| | |
|--|------|
| Choroby układu odpornościowego | 837 |
| Infekcje i choroby pasożytnicze | 2791 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 6126 |
| Odchylenia w parametrach badań | 3259 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | 2281 |
| Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 2719 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 5355 |
| Choroby układu nerwowego | 3050 |
| Ciąża, połóg i okres okołoporodowy | 8 |
| Kwestie związane z produktem | 71 |
| Choroby psychiczne | 934 |
| Choroby nerek i układu moczowego | 1500 |
| Choroby układu rozrodczego i piersi | 147 |
| Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 5176 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 3967 |
| Zaburzenia społeczne | 110 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 632 |
| Choroby naczyniowe | 1130 |

6 Analiza wyników efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano danych z zakresu efektywności praktycznej spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Fakt ten uzasadnia niedawna data rejestracji leku w przedmiotowym wskazaniu i z tego względu nie stanowi ograniczenia analizy.

7 Dyskusja i ograniczenia

7.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego u osób, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 w odniesieniu do samej chemioterapii.

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. Ze względu na zidentyfikowanie wyłącznie jednego badania spełniającego kryteria kwalifikacji do analizy, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR.

Do dnia 14.10.2021 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu 1 randomizowane badanie kliniczne oraz dwa opracowania wtórne. Nie zidentyfikowano żadnych opracowań z zakresu efektywności praktycznej ani badań, które można byłoby uwzględnić w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Ocena ryzyka błędu systematycznego wykazała, że zidentyfikowane i włączone do analizy badanie niesie niskie ryzyko popetnienia błędu systematycznego.

Poniżej skrótowo przedstawiono wyniki uzyskane w analizie. Pełne zestawienie tabelaryczne wyników przedstawiono w aneksie 14.

Wyniki z zakresu skuteczności leczenia:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*):
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 : HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z ESCC: HR=0,72 (95% CI: 0,60; 0,88), $p = 0,0006$;
 - pacjenci z ESCC CPS ≥ 10 : HR=0,57 (95% CI: 0,43; 0,75);
 - pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥ 10 : HR=0,83 (95% CI: 0,52; 1,34);
 - pacjenci z ESCC CPS < 10 : HR=0,99 (95% CI: 0,74; 1,32);
 - pacjenci z gruczolakorakiem CPS < 10 : HR=0,66 (95% CI: 0,42; 1,04);
 - pacjenci z PD-L1 CPS < 10 : HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,78);
 - pacjenci z gruczolakorakiem: HR=0,74 (95% CI: 0,54; 1,02);

- pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym: HR=0,72 (95% CI: 0,60; 0,88);
- pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 : HR=0,62 (95% CI: 0,49; 0,78), $p < 0,0001$;
- pacjenci z PD-L1 CPS < 10 : HR=0,86 (95% CI: 0,68; 1,10);
- wszyscy pacjenci: HR=0,73 (95% CI: 0,62; 0,86), $p < 0,0001$;
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*):
 - pacjenci z ESCC: HR=0,65 (95% CI: 0,54; 0,78), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z ESCC CPS ≥ 10 : HR=0,53 (95% CI: 0,40; 0,69);
 - pacjenci z gruczolakerakiem CPS ≥ 10 : HR=0,49 (95% CI: 0,30; 0,81);
 - pacjenci z ESCC CPS < 10 : HR=0,83 (95% CI: 0,64; 1,10);
 - pacjenci z gruczolakerakiem CPS < 10 : HR=0,76 (95% CI: 0,49; 1,19);
 - pacjenci z gruczolakerakiem: HR=0,63 (95% CI: 0,46; 0,87);
 - pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym: HR=0,65 (95% CI: 0,54; 0,78);
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 : HR=0,51 (95% CI: 0,41; 0,65), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z PD-L1 CPS < 10 : HR=0,80 (95% CI: 0,64; 1,01);
 - wszyscy pacjenci: HR=0,65 (95% CI: 0,55; 0,76), $p < 0,0001$;
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective response rate*):
 - wszyscy pacjenci: OR=1,98 (95% CI: 1,47; 2,68), $p < 0,0001$; RD=15,78 (95% CI: 8,96; 22,61), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 : OR=2,69 (95% CI: 1,64; 4,39), $p = 0,0001$; RD=23,08 (95% CI: 12,07; 34,09), $p < 0,0001$;
 - pacjenci z ESCC: OR=1,73 (95% CI: 1,22; 2,46), $p = 0,0021$; RD=12,77 (95% CI: 4,74; 20,81), $p = 0,0018$;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 : OR=2,84 (95% CI: 1,85; 4,34), $p < 0,0001$; RD=24,17 (95% CI: 14,69; 33,66), $p < 0,0001$;
- czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. *duration of response*):
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 : MD=6,00 (95% CI: 1,77; 10,23), $p = 0,0064$;
 - pacjenci z ESCC: MD=3,00 (95% CI: -0,02; 6,02), $p = 0,0529$;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 : MD=4,80 (95% CI: 0,75; 8,85), $p = 0,0216$;
 - Wszyscy pacjenci: MD=2,30 (95% CI: 0,06; 4,54), $p = 0,0448$.

Wyniki z zakresu jakości życia:

- zmiana wyniku w skali EORTC-QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej:
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 : MD=-1,96 (95% CI: -8,10; 4,18), $p = 0,5320$;
 - pacjenci z ESCC: MD=-0,06 (95% CI: -4,23; 4,11), $p = 0,9775$;
 - pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 : MD=-1,77 (95% CI: -7,13; 3,59), $p = 0,5179$;

- wszyscy pacjenci: MD=-0,10 (95% CI: -3,68; 3,48), p=0,9563;
- zmiana wyniku w skali EORTC QLQ-OES18 w stosunku do wartości wyjściowej:
 - pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS \geq 10:
 - dysfagia: MD=-8,68 (-18,01; 0,65), p=0,0694;
 - ból: MD=-2,13 (-7,32; 3,06), p=0,4221;
 - refluks: MD=-5,10 (-11,31; 1,11), p=0,1089;
 - pacjenci z ESCC:
 - dysfagia: MD=-4,50 (-11,19; 2,19), p=0,1880;
 - ból: MD=-1,70 (-5,45; 2,05), p=0,3744;
 - refluks: MD=-1,49 (-5,80; 2,82), p=0,4980;
 - pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10:
 - dysfagia: MD=-8,20 (-16,16; -0,24), p=0,0443;
 - ból: MD=-3,58 (-8,12; 0,96), p=0,1233;
 - refluks: MD=-4,77 (-9,99; 0,45), p=0,0740;
 - wszyscy pacjenci:
 - dysfagia: MD=-5,54 (-11,29; 0,21), p=0,0595;
 - ból: MD=-2,93 (-6,13; 0,27), p=0,0728;
 - refluks: MD=-0,93 (-4,65; 2,79), p=0,6239.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa terapii:

- zdarzenia niepożądane ogółem:
 - jakiegokolwiek stopnia: 370/370 (100%) vs 368/370 (99%);
 - 3. stopnia: 318/370 (86%) vs 308/370 (83%);
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych: 90/370 (24%) vs 74/370 (20%);
- zgon z powodu zdarzeń niepożądanych: 28/370 (8%) vs 38/370 (10%).

7.2 Zidentyfikowane ograniczenia

7.2.1 Ograniczenia analizy

Zidentyfikowano wyłącznie 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, jednak badanie było przeprowadzone na licznej próbie pacjentów i oceniono je jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej.

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie poszerzonej analizy skuteczności.

7.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

Nie zidentyfikowano.

7.3 Wyniki innych analiz

Zidentyfikowano ocenę pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu przeprowadzoną przez brytyjską agencję NICE. [APD Pembrolizumab]

W ramach analizy stwierdzono, że dane pochodzące z badania KEYNOTE-590 dla podgrupy pacjentów z CPS wynoszącym 10 lub więcej są dostateczne do podejmowania decyzji. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ogranicza zastosowanie pembrolizumabu do podgrupy, której nowotwory są PD-L1 dodatnie z CPS równym 10 lub więcej. Odsetek osób, których guzy miały CPS 10 lub więcej w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), był podobny w ramieniu pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią (49,9%) i ramieniu placebo plus chemioterapia (52,4%). Eksperci kliniczni wyjaśnili, że odsetek ten jest porównywalny z praktyką kliniczną w Wielkiej Brytanii. Komitet stwierdził, że dane z podgrupy o wyniki CPS wynoszącym 10 lub więcej są odpowiednie do podejmowania decyzji.

Co więcej, analitycy uznali, że dane pochodzące z badania KEYNOTE-590 można uogólnić na pacjentów leczonych w ramach praktyki klinicznej NHS. W badaniu KEYNOTE-590 zrekrutowano pacjentów z 26 krajów, w tym z Wielkiej Brytanii. 54,8% pacjentów z podgrupy z wynikiem CPS wynoszącym 10 lub więcej pochodziło z Azji. ERG zasugerowało, że KEYNOTE-590 może nie dać się uogólnić, jeśli prognozy dotyczące choroby lub ścieżki leczenia stosowane w Azji różnią się od praktyki klinicznej w NHS. Eksperci kliniczni wyjaśnili jednak, że schematy leczenia stosowane w Azji i NHS są podobne i stosowane są wspólne wytyczne międzynarodowe. Wyjaśnili również, że nie ma powodu, opartego na danych z zakresu biologii molekularnej, aby sądzić, że wpływ pembrolizumabu na raka przetyku lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przetykowego różnił się między populacją badaną a populacją leczoną w NHS.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią poprawia przeżycie wolne od progresji, a także przeżycie całkowite w porównaniu z samą chemioterapią. Mediana przeżycia wolnego od progresji w badaniu KEYNOTE-590 dla osób z wynikiem CPS 10 lub większym wyniosła 7,5 miesiąca w ramieniu pembrolizumabu i chemioterapii i 5,5 miesiąca w ramieniu placebo i chemioterapii. Różnica w medianie przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2 miesiące (współczynnik ryzyka 0,51, 95% przedział ufności [CI] 0,41 do 0,65; $p < 0,001$). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio 13,5 miesiąca w ramieniu pembrolizumabu i chemioterapii i 9,4 miesiąca w ramieniu placebo i chemioterapii. Różnica w medianie przeżycia całkowitego wyniosła 4,1 miesiąca (współczynnik ryzyka 0,62, 95% CI 0,49 do 0,78; $p < 0,001$). Komitet stwierdził, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii poprawia zarówno przeżycie wolne od progresji, jak i przeżycie całkowite u osób z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem przetyku lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przetykowego z ujemnym wynikiem HER2, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z CPS równym 10 lub więcej.

7.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu w leczeniu raka przełyku wskazuje na umiarkowanie wysoką siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 1 badanie randomizowane dotyczące porównania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Zidentyfikowano ponadto dwa przeglądy systematyczne. Nie zidentyfikowano natomiast badań dotyczących efektywności praktycznej.

Uwzględnione w analizie badanie dotyczące pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią stanowi porównanie tej substancji z placebo skojarzonym z chemioterapią, tj. w praktyce ze standardowym postępowaniem zalecanym przez wytyczne kliniczne.

W analizie zastosowano liczne twarde punkty końcowe, takie jak przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, odsetek pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź, czas trwania odpowiedzi. W badaniu oceniano ponadto wpływ leczenia na jakość życia pacjentów oraz bezpieczeństwo i tolerancję leczenia.

Włączone do analizy badanie zostało ocenione wg skali RoB2 Cochrane jako praca o niskim ryzyku błędu systematycznego.

Nie zidentyfikowano opracowań z zakresu efektywności praktycznej, co stanowi ograniczenie analizy.

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

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

Tab. 17. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie KEYNOTE-590.

| Ocena jakości dowodów | | | | | | | Podsumowanie wyników | | | | |
|--------------------------------------|------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|---|--|---|-----------------------|-----------------------|
| Liczba badań (rodzaj) | Ryzyko błędu systematycznego | Niespójność | Bezpośredniość | Brak precyzji | Błąd publikacji | Czynniki podwyższające jakość dowodów | Interwencja średnia/mediana (95% CI); n/N | Komparator średnia/mediana (95% CI); n/N | Wyniki | Waga punktu końcowego | Jakość dowodów ogółem |
| Przeżycie całkowite | | | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Brak ograniczeń | Brak ograniczeń | Brak różnic | Nie zaobserwowano | Nie zaobserwowano | Brak | 12,4 (10,5; 14,0) | 9,8 (8,8; 10,8) | HR=0,73 (95% CI: 10,62; 0,86) | Krytyczna (9) | |
| Przeżycie wolne od progresji choroby | | | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Brak ograniczeń | Brak ograniczeń | Brak różnic | Nie zaobserwowano | Nie zaobserwowano | Brak | 6,3 (6,2; 6,9) | 5,8 (5,0; 6,0) | HR=0,65 (95% CI: 10,55; 0,76) | Krytyczna (8) | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi | | | | | | | | | | | |
| 1 (RCT) | Brak ograniczeń | Brak ograniczeń | Brak różnic | Nie zaobserwowano | Nie zaobserwowano | Brak | 168/373 | 110/376 | OR=1,98 (95% CI: 1,47; 2,68) RD=15,78 (95% CI: 18,96; 22,61) | Krytyczna (7) | |

8 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami lub HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przetykowo-żołądkowego u osób, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 . Analiza pod względem zmiennych z zakresu skuteczności wykazała, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią cechował istotnie statystycznie lepszy profil skuteczności względem samej chemioterapii pod względem wszystkich najważniejszych punktów końcowych: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, odsetka pacjentów osiągających obiektywną odpowiedź (w tym zarówno całkowitą, jak i częściową odpowiedź), a także czasu trwania odpowiedzi. Wyniki analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupach dodatkowo potwierdzają korzyści ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W szczególności poprawa OS, PFS i ORR obserwowana w subpopulacji PD-L1 CPS ≥ 10 wykazała korzyści ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i fluoropirymidynie w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem przełyku lub HER2-ujemnego gruczolakoraka GEJ u dorosłych z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10). W zakresie jakości życia nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Odsetki zdarzeń niepożądanych były porównywalne pomiędzy grupą pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz grupą samej chemioterapii. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią wykazał tolerowalny profil bezpieczeństwa, zgodny ze znanymi profilami bezpieczeństwa pembrolizumabu, cisplatyny i 5-FU u pacjentów z wcześniej nieleczonym rakiem przełyku. Większość zdarzeń niepożądanych szczególnej uwagi obserwowanych w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią miało nasilenie stopnia 1. lub 2. Zdarzenia te były możliwe do opanowania i zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa pembrolizumabu. Nie zidentyfikowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego z powodu zaawansowanej choroby.

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---------------------------------------|--------|
| #1 | Esophageal Neoplasms [MeSH Terms] | 53 914 |
| #2 | Esophageal Neoplasm [tw] | 245 |
| #3 | Esophagus Neoplasm [tw] | 8 |
| #4 | Esophagus Cancer [tw] | 623 |
| #5 | Esophageal Cancer [tw] | 22 103 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 60 065 |
| #7 | pembrolizumab [Supplementary Concept] | 2699 |
| #8 | pembrolizumab [tw] | 6167 |
| #9 | SCH-900475 [tw] | 2 |
| #10 | Keytruda [tw] | 96 |
| #11 | MK-3475 [tw] | 52 |
| #12 | lambrolizumab [tw] | 23 |
| #13 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 6193 |
| #14 | #6 AND #13 | 88 |

Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees | 1697 |
| #2 | Esophageal Neoplasm | 464 |
| #3 | Esophagus Neoplasm | 457 |
| #4 | Esophagus Cancer | 2931 |
| #5 | Esophageal Cancer | 4150 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 5555 |
| #7 | pembrolizumab | 2019 |
| #8 | SCH-900475 | 4 |
| #9 | Keytruda | 124 |
| #10 | MK-3475 | 364 |
| #11 | lambrolizumab | 10 |
| #12 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 2025 |
| #13 | #6 AND #12 | 71 |

Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|--------|
| #1 | esophageal AND ('cancer'/exp OR cancer) | 80 442 |
| #2 | 'pembrolizumab' | 24 172 |
| #3 | #1 AND #2 | 444 |

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---------------------------------------|--------|
| #1 | Esophageal Neoplasms [MeSH Terms] | 53 914 |
| #2 | Esophageal Neoplasm [tw] | 245 |
| #3 | Esophagus Neoplasm [tw] | 8 |
| #4 | Esophagus Cancer [tw] | 623 |
| #5 | Esophageal Cancer [tw] | 22 103 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 60 065 |
| #7 | pembrolizumab [Supplementary Concept] | 2699 |
| #8 | pembrolizumab [tw] | 6167 |
| #9 | SCH-900475 [tw] | 2 |
| #10 | Keytruda [tw] | 96 |
| #11 | MK-3475 [tw] | 52 |
| #12 | lambrolizumab [tw] | 23 |
| #13 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 6193 |
| #14 | #6 AND #13 | 88 |

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees | 1697 |
| #2 | Esophageal Neoplasm | 464 |
| #3 | Esophagus Neoplasm | 457 |
| #4 | Esophagus Cancer | 2931 |
| #5 | Esophageal Cancer | 4150 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 5555 |

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|------------------------------|-------|
| #7 | pembrolizumab | 2019 |
| #8 | SCH-900475 | 4 |
| #9 | Keytruda | 124 |
| #10 | MK-3475 | 364 |
| #11 | lambrolizumab | 10 |
| #12 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 2025 |
| #13 | #6 AND #12 | 71 |

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|--------|
| #1 | esophageal AND ('cancer'/exp OR cancer) | 80 442 |
| #2 | 'pembrolizumab' | 24 172 |
| #3 | #1 AND #2 | 444 |

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---------------------------------------|--------|
| #1 | Esophageal Neoplasms [MeSH Terms] | 53 914 |
| #2 | Esophageal Neoplasm [tw] | 245 |
| #3 | Esophagus Neoplasm [tw] | 8 |
| #4 | Esophagus Cancer [tw] | 623 |
| #5 | Esophageal Cancer [tw] | 22 103 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 60 065 |
| #7 | pembrolizumab [Supplementary Concept] | 2699 |
| #8 | pembrolizumab [tw] | 6167 |
| #9 | SCH-900475 [tw] | 2 |
| #10 | Keytruda [tw] | 96 |
| #11 | MK-3475 [tw] | 52 |
| #12 | lambrolizumab [tw] | 23 |
| #13 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 6193 |
| #14 | #6 AND #13 | 88 |

Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|-------|
| #1 | MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees | 1697 |
| #2 | Esophageal Neoplasm | 464 |
| #3 | Esophagus Neoplasm | 457 |
| #4 | Esophagus Cancer | 2931 |
| #5 | Esophageal Cancer | 4150 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 5555 |
| #7 | pembrolizumab | 2019 |
| #8 | SCH-900475 | 4 |
| #9 | Keytruda | 124 |
| #10 | MK-3475 | 364 |
| #11 | lambrolizumab | 10 |
| #12 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 2025 |
| #13 | #6 AND #12 | 71 |

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 14.10.2021.

| Identyfikator zapytania | Słowa kluczowe | Wynik |
|-------------------------|---|--------|
| #1 | esophageal AND ('cancer'/exp OR cancer) | 80 442 |
| #2 | 'pembrolizumab' | 24 172 |
| #3 | #1 AND #2 | 444 |

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

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

Badania pierwotne

Tab. 27. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

| Nazwa badania | Kod badania | Publikacja | Charakterystyka publikacji |
|---------------|------------------------|--|---|
| KEYNOTE-590 | Sun 2021 | Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilas C, Tsuji A, Orliden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. PMID: 34454674. Suplement do publikacji po korekcie wykonanej dn. 18.11.2021. | Główna populacja. |
| KEYNOTE-590 | Kato 2019 | Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun JM, Cho BC, Özgüroğlu M, Kojima T, Kostorov V, Hierro C, Zhu Y, McLean LA, Shah S, Doi T. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. <i>Future Oncol</i> . 2019 Apr; 15(10):1057-1066. doi: 10.2217/fo-2018-0609. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30735435. | Projekt badania. |
| KEYNOTE-590 | NCT03189719 | NCT03189719. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03189719 . 2017. | Pozycja w bazie badań klinicznych. |
| KEYNOTE-590 | Mansoor 2021 | Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges J-P et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2021; 39: 3 SUPPL. | Abstrakt konferencyjny dotyczący oceny jakości życia. |
| KEYNOTE-590 | EUCTR2017-000958-19-ES | EUCTR2017-000958-19-ES. First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-ES . 2017. | Pozycja w bazie badań klinicznych. |
| KEYNOTE-590 | Gil 2021 | Gil Z, Billan S. Pembrolizumab-chemotherapy for advanced oesophageal cancer. <i>Lancet</i> . 2021 Aug 28;398(10302):726-727. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01607-X. | Komentarz do badania. |

Badania efektywności praktycznej

Nie zidentyfikowano.

Opracowania wtórne

Tab. 28. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

| Kod badania | Publikacja | Charakterystyka publikacji |
|---------------|---|--|
| Jin 2021 | Jin Z, Shen J, Wang C, Chen D, Zhang B, Zhang J, Ajani JA, Bennouna J, Chao J, Yoon HH, Zhu H, Ruan Y, Zhu C, Xu A. Narrative review of pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer: evidence and outlook. <i>Ann Transl Med.</i> 2021 Jul;9(14):1189. doi: 10.21037/atm-21-2804. PMID: 34430630; PMCID: PMC8350624. | Pemrolizumab w leczeniu raka przełyku. |
| da Silva 2021 | da Silva LL, Aguiar PN Jr, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, de Lima Lopes G. Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. <i>Cancers (Basel).</i> 2021 May 26;13(11):2614. doi: 10.3390/cancers13112614. PMID: 34073475; PMCID: PMC8199431. | Porównanie inhibitorów PD-1. |

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Badania pierwotne

Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

| Nazwa badania | Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|---------------|-------------|---|---|
| KEYNOTE-059 | Fuchs 2018 | Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, Sun W, Jalal SI, Shah MA, Metges JP, Garrido M, Golan T, Mandala M, Wainberg ZA, Catenacci DV, Ohtsu A, Shitara K, Geva R, Bleeker J, Ko AH, Ku G, Philip P, Enzinger PC, Bang YJ, Levitan D, Wang J, Rosales M, Dalal RP, Yoon HH. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. <i>JAMA Oncol.</i> 2018 May 10;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013. Epub 2018 May 10. Erratum in: <i>JAMA Oncol.</i> 2019 Apr 1;5(4):579. PMID: 29543932; PMCID: PMC5885175. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-180 | Shah 2019 | Shah MA, Kojima T, Hochhauser D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. <i>JAMA Oncology.</i> 2019 Apr;5(4):546-550. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5441. PMID: 30570649; PMCID: PMC6459121. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-180 | Manish 2016 | Manish S, Jaafar B, Lin S, Peter E, Qiao L, Ildiko C, Minor K, Toshihiko D. Pembrolizumab for patients with previously treated metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: phase 2 KEYNOTE-180 study. <i>Annals of oncology. Conference: 18th world congress on gastrointestinal cancer, ESMO 2016. Spain. Conference start: 20160629. Conference end: 20160702.</i> 2016; 27: ii81. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-180 | Kato 2019 | Kato K, Kojima T, Hochhauser D, Bennouna J, Hollebecque A, Lordick F, Kim S-B, Tajika M, Kim HT, Park H et al. Pembrolizumab in previously treated metastatic esophageal cancer: longer term followup from the phase 2 KEYNOTE-180 Study. <i>Journal of clinical oncology.</i> 2019; 37. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-180 | Savage 2019 | Savage M, Pantano S, Liu Q, Lunceford J, Kang P, Bhagia P, Emancipator K. Evaluation of PD-L1 and cutoff selection to define a predictive biomarker for pembrolizumab monotherapy in esophageal cancer using KEYNOTE-180. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> 2019 7 Supplement 1. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-180 | Shah 2018 | Shah MA, Kojima T, Enzinger PC, Hochhauser D, Raimbourg J, Hollebecque A, Lordick F, Kim S-B, Tajika M, Kim HT, Lockhart AC, Arkenau H-T, El Hajbi F, Gupta M, Pfeiffer P, Liu Q, Lunceford J, Kang SP, Bhagia P, Kato K. Pembrolizumab for patients with previously treated metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: Phase 2 KEYNOTE-180 study <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:15 Supplement 1. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-180 | Shah 2016 | Shah MA, Bennouna J, Shen L, Enzinger PC, Li Q, Csiki II, Koshiji M, Doi T. Pembrolizumab for previously treated metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: Phase 2 KEYNOTE-180 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016 34 Supplement 15. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Muro 2021 | Muro K, Kojima T, Moriwaki T, Kato K, Nagashima F, Kawakami H, Ishihara R, Ogata T, Satoh T, Iwakami K, Han S, Yatsuzuka N, Takami T, Bhagia P, Doi T. Second-line pembrolizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced esophageal cancer: subgroup analysis from KEYNOTE-181. <i>Esophagus.</i> 2021 Sep 30. doi: 10.1007/s10388-021-00877-3. Epub ahead of print. PMID: 34591237. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |

| | | | |
|-------------|----------------|--|--|
| KEYNOTE-181 | Kojima 2020 | Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, Doi T, Moriwaki T, Kim SB, Lee SH, Bennouna J, Kato K, Shen L, Enzinger P, Qin SK, Ferreira P, Chen J, Girotto G, de la Fouchardiere C, Senellart H, Al-Rajabi R, Lordick F, Wang R, Suryawanshi S, Bhagia P, Kang SP, Metges JP; KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2020 Dec 10;38(35):4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33026938. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | NCT03933449 | NCT03933449. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181)-China Extension Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03933449 . 2019. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | NCT02564263 | NCT02564263. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Investigator's Choice Standard Therapy for Participants With Advanced Esophageal/Esophagogastric Junction Carcinoma That Progressed After First-Line Therapy (MK-3475-181/KEYNOTE-181). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564263 . 2015. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Toshihiko 2016 | Toshihiko D, Jaafar B, Lin S, Peter E, Ruixue W, Ildiko C, Minori K, Manish S. Pembrolizumab versus physician-choice chemotherapy for previously treated patients with advanced/metastatic squamous or adenocarcinoma of the esophagus or Siewert I adenocarcinoma of the esophagogastric junction (EGJ): randomized, phase 3 KEYNOTE-18. <i>Annals of oncology</i> . 2016; 27: ii81-. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Kojima 2019 | Kojima T, Muro K, Francois E, Hsu C-H, Moriwaki T, Kim S-B, Lee S-H, Bennouna J, Kato K, Lin S et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019; 37. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Toshihiko 2017 | Toshihiko D, Jaafar B, Lin S, Peter E, Ruixue W, Rita D, Minori K, Manish S. Pembrolizumab versus investigator's choice single-agent chemotherapy in patients with advanced/metastatic esophageal adenocarcinoma that progressed after first-line therapy: phase 3 KEYNOTE-181 study. <i>Annals of oncology</i> . 2017; 28: iii33-. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Muro 2019 | Muro K. Pembrolizumab vs chemotherapy as 2L therapy for advanced esophageal cancer: japanese Subgroup Analysis in KEYNOTE- 181. <i>Annals of oncology</i> ; 2019. 30; vi88-. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Doi 2016 | Doi T, Bennouna J, Shen L, Enzinger PC, Wang R, Csiki I, Koshiji M, Shah MA. KEYNOTE-181: phase 3, open-label study of second-line pembrolizumab vs single-agent chemotherapy in patients with advanced/metastatic esophageal adenocarcinoma. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2016; 34. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Shah 2019 | Shah MA, Adenis A, Enzinger PC, Kojima T, Muro K, Bennouna J, Francois E, Hsu C, Moriwaki T, Kim S-B et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as secondline therapy for advanced esophageal cancer: phase 3 KEYNOTE-181 study. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019; 37. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Metges 2019 | Metges J, Francois E, Shah M, Adenis A, Enzinger P, Kojima T, Muro K, Bennouna J, Hsu C, Moriwaki T et al. The phase 3 KEYNOTE-181 study: pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer. <i>Annals of oncology</i> ; 2019. 30: aa130-. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Kim 2019 | Kim S-B, Doi T, Kato K, Chen J, Shah M, Adenis A, Luo S, Qin S, Kojima T, Metges J-P et al. KEYNOTE-181: pembrolizumab vs chemotherapy in patients (pts) with advanced/metastatic adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus as second-line (2L) therapy. <i>Annals of oncology</i> . 2019; 30: ix42-ix43. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Adenis 2019 | Adenis A, Kulkarni A, Girotto GC, De La Fouchardiere C, Senellart H, Van Laarhoven HWM, Hochhauser D, Mansoor W, Al-Rajabi R, Norquist J et al. Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) versus physician choice single-agent paclitaxel, docetaxel, or irinotecan in subjects with advanced/metastatic adenocarcinoma (ACC) or squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus that has progressed after first-line standard therapy (KEYNOTE- 181). <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019; 37. | Niezdgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |

| | | | |
|--------------|------------------------|---|---|
| KEYNOTE-181 | Doi 2017 | Doi T, Bennouna J, Shen L, Enzinger P, Wang R, Dalal R, Koshiji M, Shah M. Pembrolizumab versus investigator's choice single-agent chemotherapy in patients with advanced/metastatic esophageal adenocarcinoma that progressed after first-line therapy: phase 3 KEYNOTE-181 study. <i>Annals of oncology</i> . 2017; 28: iii33-. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-181 | Chen 2019 | Chen J, Luo S, Qin S, Cheng Y, Li Z, Fan Y, Yuan X, Li W, Sun Y, Yin X et al. Pembrolizumab vs chemotherapy in patients with advanced/metastatic adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus as second-line therapy: analysis of the Chinese subgroup in KEYNOTE-181. <i>Annals of oncology</i> . 2019; 30: v294-. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-975 | Shah 2021 | Shah MA, Bennouna J, Doi T, Shen L, Kato K, Adenis A, Mamon HJ, Moehler M, Fu X, Cho BC, Bordia S, Bhagia P, Shih CS, Desai A, Enzinger P. KEYNOTE-975 study design: a Phase III study of definitive chemoradiotherapy plus pembrolizumab in patients with esophageal carcinoma. <i>Future Oncol</i> . 2021 Apr; 17(10): 1143-1153. doi: 10.2217/fon-2020-0969. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33533655; PMCID: PMC7927908. | Niezgodność terapii towarzyszącej - chemioterapia + radioterapia. |
| KEYNOTE-975 | NCT04210115 | NCT04210115. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Participants With Esophageal Carcinoma Who Are Receiving Chemotherapy and Radiation Therapy (MK-3475-975/KEYNOTE-975). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04210115 . 2019. | Niezgodność terapii towarzyszącej - chemioterapia + radioterapia. |
| KEYNOTE-975 | Moehler 2020 | Moehler M, Enzinger P, Bennouna J, Doi T, Shen L, Kato K, Adenis A, Mamon H, Fu X, Cho B et al. P-34 The randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial KEYNOTE-975: pembrolizumab vs placebo in patients with esophageal carcinoma receiving concurrent definitive chemoradiotherapy. <i>Annals of oncology</i> . 2020; 31: S100-. | Niezgodność terapii towarzyszącej - chemioterapia + radioterapia. |
| KEYNOTE-975 | Shah 2020 | Shah MA, Bennouna J, Doi T, Shen L, Kato K, Adenis A, Mamon H, Moehler M, Fu X, Cho BC et al. KEYNOTE-975: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of pembrolizumab vs placebo in participants with esophageal carcinoma receiving concurrent definitive chemoradiotherapy. <i>Cancer research</i> . 2020; 80. 16 SUPPL. | Niezgodność terapii towarzyszącej - chemioterapia + radioterapia. |
| KEYNOTE-975 | EUCTR2019-002006-51-GB | EUCTR2019-002006-51-GB. Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab in Esophageal Carcinoma Participants Receiving Concurrent dCRT SO: http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002006-51-GB . 2020. | Niezgodność terapii towarzyszącej - chemioterapia + radioterapia. |
| KEYSTONE-002 | NCT04807673 | NCT04807673. Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy vs. Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced ESCC (KEYSTONE-002). https://clinicaltrials.gov/show/NCT04807673 . 2021. | Badanie w toku, brak wyników. |
| B.d. | de Klerk 2021 | de Klerk LK, Patel AK, Derks S, et al Phase II study of pembrolizumab in refractory esophageal cancer with correlates of response and survival <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> 2021;9:e002472. doi: 10.1136/jitc-2021-002472 | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| B.d. | Enzinger 2018 | Enzinger PC, McCleary NJ, Horick N, Cleary JM, Rubinson DA, Fitzpatrick B, Graham C, Clark JW, Patel AK, Pectasides E, Perez K, Yurgelun MB, Azzoli CG, Enzinger AC, Gainer JF, Schlechter BL, Meyerhardt JA, Ng K, Bass AJ, Fuchs CS. Multicenter phase II trial of pembrolizumab (pembro) in previously-treated metastatic esophageal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2018 36:15 Supplement 1. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| KEYNOTE-590 | NCT03881111 | NCT03881111. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590)-China Extension Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03881111 . 2019. | Faza przedłużona badania dla populacji chińskiej. Brak wyników, badanie wycofane. |
| KEYNOTE-590 | Kato 2017 | Kato K, Shah M, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Zhu Y, Bhagia P, Koshiji M, Doi T. KEYNOTE-590: randomized, phase 3 study of chemotherapy + pembrolizumab vs chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer. <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> : 2017: 5. | Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy, niewnoszący informacji ponad dane zawarte w głównej publikacji. |

| | | | |
|-------------|-------------|--|---|
| KEYNOTE-590 | Kato 2018a | Kato K, Shah M, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun J, Cho B, Ozguroglu M, Kojima T et al. A phase 3 study of chemotherapy 1 pembrolizumab versus chemotherapy 1 placebo as first-line therapy for patients with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer: KEYNOTE-590 - Trial in progress. Annals of oncology. 2018; 29: v14-v15. | Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy, niewnoszący informacji ponad dane zawarte w głównej publikacji. |
| KEYNOTE-590 | Kato 2018b | Kato K, Shah MA, Enzinger PC, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun J-M, Cho BC, Ozguroglu M, Kojima T et al. Phase III KEYNOTE-590 study of chemotherapy 1 pembrolizumab versus chemotherapy 1 placebo as first-line therapy for patients (Pts) with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer. Annals of oncology; 2018; 29: viii268-viii269. | Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy, niewnoszący informacji ponad dane zawarte w głównej publikacji. |
| KEYNOTE-590 | Kato 2018c | Kato K. Phase III KEYNOTE-590 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients (Pts) with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 2018. 29: viii268-viii269. | Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy, niewnoszący informacji ponad dane zawarte w głównej publikacji. |
| KEYNOTE-590 | Kato 2018d | Kato K. A phase 3 study of chemotherapy + pembrolizumab versus chemotherapy + placebo as first-line therapy for patients with advanced esophageal or esophagogastric junction (E/EGJ) cancer: KEYNOTE-590 - Trial in progress. Annals of oncology. 2018. 29: v14-v15. | Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy, niewnoszący informacji ponad dane zawarte w głównej publikacji. |
| KEYNOTE-590 | Kato 2020 | Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges J-P, Li Z, Kim S-B et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. Annals of oncology. 2020; 31: S1192-S1193. | Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy, niewnoszący informacji ponad dane zawarte w głównej publikacji. |
| KEYlargo | Uronis 2021 | Uronis HE, Rushing C, Blobe GC, Hsu SD, Mettu NB, Wells JL, Niedzwiecki D, Hartman L, Moyer A, Hurwitz HI, Strickler JH. KEYlargo: A phase II study of first-line pembrolizumab (P), capecitabine (C), and oxaliplatin(O) in HER2-negative gastroesophageal (GE)adenocarcinoma. Journal of Clinical Oncology 2021 39:3 SUPPL. | Niezgodność populacji - łączne dane dla różnych raków, w tym żołądka. |

Badania efektywności praktycznej

Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|---|
| Allaire 2021 | Allaire JC, Balk M, Azmi S, Handl HL, Yang K, Barnes G. Use of PD-1 and PD-L1 inhibitors after first-line therapy in esophageal cancer patients in the US. Curr Med Res Opin. 2021 Aug;37(8):1403-1407. doi: 10.1080/03007995.2021.1929134. Epub 2021 Jun 3. PMID: 33989092. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| Kim 2021 | Kim JH, Ahn B, Hong S-M, Jung H-Y, Kim DH, Choi KD, Ahn JY, Lee JH, Na HK, Kim JH, Kim Y-H, Kim HR, Lee HJ, Kim S-B, Park SR. Real-World Efficacy Data and Predictive Clinical Parameters for Treatment Outcomes in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer research and treatment 2021. | Niezgodność linii terapii - pacjenci uprzednio leczeni. |
| Hauser 2021 | Hauser R, Huff K, Friedman HS, Navaratnam P, Xiao H, Gricar J. PCN9 A Real-World Assessment of the Treatment Patterns, Health Resource Utilization and Outcomes Associated with Esophageal Cancer in the United States. Value in Health 2021 24 Supplement 1 (S20-). | Brak danych do wykorzystania w analizie. |

Opracowania wtórne

Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

| Kod badania | Publikacja | Przyczyny odrzucenia |
|--------------|--|---------------------------------|
| Whooley 2021 | Whooley J, Alazzawi M, Donlon NE, Bolger JC, Robb WB. PD-1 inhibitors in esophageal cancer: a systematic review of the oncological outcomes associated with PD-1 blockade and the evolving therapeutic paradigm. <i>Dis Esophagus</i> . 2021 Sep 23;doab063. doi: 10.1093/dote/doab063. Epub ahead of print. PMID: 34553222. | Brak dostępu do pełnego tekstu. |

Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 32. 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 |
|-------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|
| NCT03881111 | First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590)-China Extension Study | Pembrolizumab + Cisplatyna + 5-FU | Placebo + Cisplatyna + 5-FU | Nie | Brak | Wycofane |
| NCT03189719 | First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590) | Pembrolizumab + Cisplatyna + 5-FU | Placebo + Cisplatyna + 5-FU | Tak | Sun 2021 Kato 2019 | Aktywne, nie rekrutuje |

clinicaltrialsregister.eu

Tab. 33. 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 |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------|
| EUCTR2017-000958-19-ES | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590) | Pembrolizumab + Cisplatyna + 5-FU | Placebo + Cisplatyna + 5-FU | Nie | Sun 2021 Kato 2019 | Aktywne |

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

Tab. 34. Kryteria włączenia i wykluczenia.

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|-------------|---|--|
| KEYNOTE-590 | <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka lub płaskonabłonkowego raka przetyku lub zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka połączenia przetykowo-przetykowego typu 1 (EGJ) • mierzalna choroba zgodnie z RECIST 1.1 • status sprawności wg Eastern Cooperative Group (ECOG) od 0 do 1 • możliwość dostarczenia nowo uzyskanej lub archiwalnej próbki tkanki dla PD-L1 za pomocą analizy immunohistochemicznej • uczestniczki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 72 godzin przed randomizacją i być skłonne do stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji (np. abstynencja, wkładka domaciczna, membrana ze środkiem plemnikobójczym itp.) w trakcie trwania badania i do 120 dni po ostatniej dawce badanego leku i do 180 dni po ostatniej dawce cisplatyny • uczestnicy płci męskiej w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji (np. abstynencji, wazektomii, prezerwatywy itp.) począwszy od pierwszej dawki badanego leku przez 120 dni po ostatniej dawce badanego leku i do 180 dni po ostatniej dawki cisplatyny i powstrzymania się od oddawania nasienia w tym okresie • odpowiednia funkcja narządów | <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany rak przetyku, który można poddać resekcji lub potencjalnie można wyleczyć za pomocą radioterapii • wcześniejsza terapia zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka lub płaskonabłonkowego raka przetyku lub zaawansowanego/przerzutowego gruczolakoraka Siewerta typu 1 • poważny zabieg chirurgiczny, otwarta biopsja lub znaczny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywanie konieczności przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie leczenia w ramach badania • rozpoznany dodatkowy nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia; wyjątkami są nowotwory we wczesnym stadium (rak in situ lub stadium 1) leczone z intencją wyleczenia, rak podstawokomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ, rak piersi in situ, potencjalnie wyleczalny, oraz rak gardła in situ lub śródśluzówkowy • rozpoznane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych • czynna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat • rozpoznany niedobór odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej steroidoterapii (w dawkach przekraczających 10 mg na dobę ekwiwalentu prednizonu) lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku, lub wywiad w kierunku przeszczepienia narządu, w tym allogeniczny przeszczep komórek macierzystych • przebyte (niezakaźne) zapalenie płuc, które wymagało podania sterydów lub obecne zapalenie płuc, lub aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego • osoby w ciąży lub karmiące piersią, lub spodziewające się poczęcia lub splotzenia dzieci w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej, przez 120 dni po ostatniej dawce badanego leku i do 180 dni po ostatniej dawce cisplatyny • wcześniejsza terapia lekiem przeciwko programowanej śmierci komórek-1 (anty-PD-1), anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub środkiem skierowanym na inny koinkhibitorowy receptor limfocytów T lub uczestnictwo we wcześniejszym w badaniu klinicznym dotyczącym pembrolizumabu (MK-3475) • ciężką nadwrażliwość (≥ stopień 3.) na którykolwiek badany lek (pembrolizumab, cisplatyna lub 5-FU) i (lub) na którąkolwiek substancję pomocniczą |

| Badanie | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---------|--------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • wywiad w kierunku aktywnej gruźlicy (TB; Mycobacterium tuberculosis) lub zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) • wywiad w kierunku lub dodatni wynik testu w kierunku zapalenia wątroby typu B lub C • żywa szczepionka w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku • radioterapia w ciągu 14 dni od randomizacji; uczestnicy, którzy otrzymali radioterapię > 14 dni przed randomizacją, musieli całkowicie wyzdrowieć z wszelkich AE/toksyczności związanych z radioterapią |

Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 35. Wyjściowe dane demograficzne - charakterystyka pacjentów.

| Badanie | Grupa badana (n) | Wiek [mediana (zakres)] | Wiek ≥ 65 r.ż. [n (%)] | Płeć: mężczyźni [n (%)] | Rasa [n (%)] | | | | | | Stopień sprawności wg ECOG [n (%)] | | |
|-------------|--|-------------------------|------------------------|-------------------------|--------------|-----------|---------|--------------------|----------------|--------|------------------------------------|-----------|---------|
| | | | | | Azjatycka | Biała | B.d. | Natywni amerykanie | Afroamerykanie | Inna | 0 | 1 | 2 |
| KEYNOTE-590 | Pembrolizumab + chemioterapia N = 373 | 64 (28-94) | 172 (46%) | 306 (82%) | 201 (54%) | 139 (37%) | 14 (4%) | 9 (2%) | 5 (1%) | 5 (1%) | 149 (40%) | 223 (60%) | 1 (<1%) |
| | Placebo + chemioterapia N = 376 | 62 (27-89) | 150 (40%) | 319 (85%) | 199 (53%) | 139 (37%) | 15 (4%) | 12 (3%) | 2 (1%) | 9 (2%) | 150 (40%) | 225 (60%) | 1 (<1%) |

B.d. - brak danych; ECOG (skala sprawności ECOG, skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group) - skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową.

Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne - charakterystyka choroby.

| Badanie | Grupa badana (n) | Rodzaj nowotworu | | | Status choroby | | PD-L1 CPS ≥ 10 | | PD-L1 CPS < 10 | | Status PD-L1 niemożliwy do oceny lub b.d. |
|-------------|--|---------------------------------------|-------------------------------|--|----------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------|---|
| | | Rak płaskonabłonkowy przetyku [n (%)] | Gruzołak rak przetyku [n (%)] | Gruzołak rak połączenia żołądkowo-przetykowego Siewerta typu 1 [n (%)] | Przerzuty | Miejscowo zaawansowana, nieoperacyjna | Rak płaskonabłonkowy przetyku | Rak gruczołowy | Rak płaskonabłonkowy przetyku | Rak gruczołowy | |
| KEYNOTE-590 | Pembrolizumab + chemioterapia N = 373 | 274 (73%) | 58 (16%) | 41 (11%) | 344 (92%) | 29 (8%) | 143 (38%) | 43 (12%) | 121 (32%) | 126 (34%) | 12 (3%) |
| | Placebo + chemioterapia N = 376 | 274 (73%) | 52 (14%) | 50 (13%) | 339 (90%) | 37 (10%) | 143 (38%) | 54 (14%) | 54 (14%) | 46 (12%) | 7 (2%) |

B.d. - brak danych; PD-L1 - ligand 1 receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*) - hamuje aktywację układu odpornościowego; CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - system punktacji dla ekspresji PD-L1.

Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 37. 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 przegrali badanie [n] | Przyczyny przerwania leczenia [n (%)] | | | | | |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|--|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| | | | | | | | Progresja choroby lub nawrót choroby | Naruszenie protokołu | Działania niepożądane | Decyzja badacza | Wycofanie zgody | Całkowita odpowiedź |
| KEYNOTE-590 | Pembrolizumab + chemioterapia | 373 | 370 | 373 | 370 | 328 (88,6%) | 40 (10,8%) | 0 (0,0%) | 49 (13,2%) | 9 (2,4%) | 30 (8,1%) | 0 (0,0%) |
| | Placebo + chemioterapia | 376 | 370 | 376 | 370 | 359 (97,0%) | 239 (64,6%) | 1 (0,3%) | 44 (11,9%) | 10 (2,7%) | 23 (6,2%) | 1 (0,3%) |

Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 38. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

| Punkt końcowy | Komentarz |
|---|---|
| Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe | |
| Całkowite przeżycie (OS, ang. <i>overall survival</i>) | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC), u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC) |
| | u uczestników, u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u wszystkich uczestników |
| Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>) | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC) |
| | u uczestników, u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u wszystkich uczestników |
| Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe | |
| Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC), u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC) |
| | u uczestników, u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u wszystkich uczestników |
| Czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. <i>duration of response</i>) | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC), u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC) |
| | u uczestników, u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u wszystkich uczestników |
| Jakość życia | |
| Zmiana pod względem łącznej wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC), u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC) |
| | u uczestników, u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u wszystkich uczestników |
| Zmiana pod względem wartości uzyskanej w module przetykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18 w stosunku do wartości wyjściowej | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC), u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u uczestników z rakiem płaskonabłonkowym przetyku (ESCC) |
| | u uczestników, u których stwierdzono obecność PD-L1 (wynik CPS ≥ 10) |
| | u wszystkich uczestników |
| Bezpieczeństwo | |
| Zdarzenia niepożądane | odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi |
| | odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych |

Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 39. Metodyka badań.

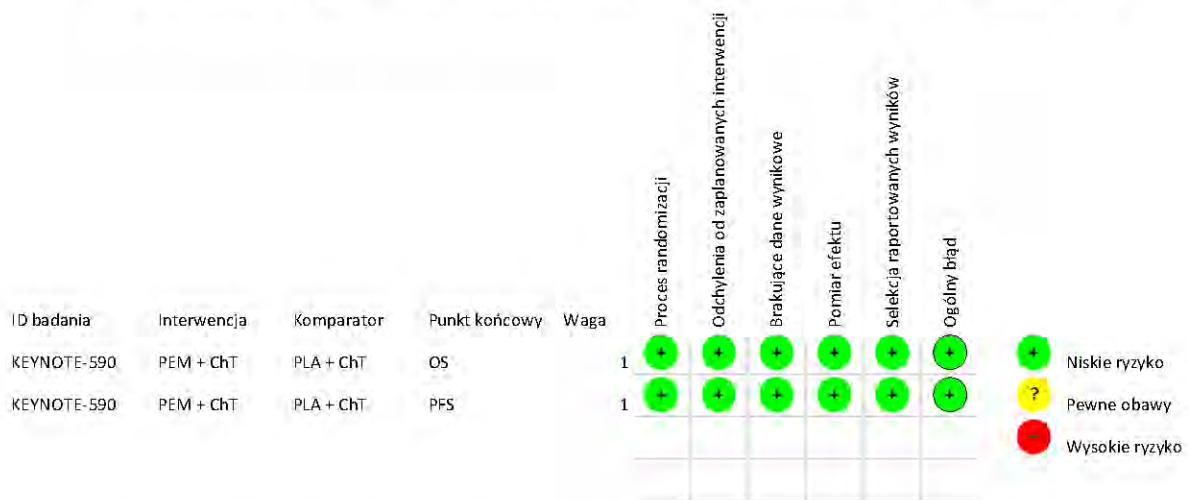
| | Pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia |
|--|---|
| Badanie | KEYNOTE-590 |
| Metoda badania | Randomizowane, podwójnie zaslepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy |
| Typ badania | Równoległe |
| Lokalizacja ośrodków | 168 ośrodków w 26 krajach |
| Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.) | 749/740/749 |
| Czas obserwacji | W dniu odcięcia danych 2 lipca 2020 r. mediana czasu obserwacji wyniosła 22,6 miesiąca (IQR 19,6-27,1). |
| Populacja | Kwalifikujący się pacjenci byli w wieku 18 lat lub starsi z wcześniej nieleczonym, histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przetykowego typu 1 Siewerta, z mierzalną chorobą według kryteriów odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1 w ocenie badacza lub ocenie radiologicznej, z prawidłową czynnością narządów i stanem sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1. |
| Porównywane interwencje | pembrolizumab 200 mg plus chemioterapia (5-fluorouracyl 800 mg/m ² w dniach 1-5 plus cisplatyna 80 mg/m ² w dniu 1. [do maksymalnie sześciu cykli]) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli. N=373 placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej plus chemioterapia (5-fluorouracyl 800 mg/m ² w dniach 1-5 plus cisplatyna 80 mg/m ² w dniu 1. [do maksymalnie sześciu cykli]) raz na 3 tygodnie przez maksymalnie 35 cykli. N=376 Wszystkie zabiegi podawano dożylnie. |
| Szczegółowy protokół leczenia | Opisany. |
| Metody statystyczne | Opisane. |
| Uzasadnienie liczebności próby | Brak. |
| Udział sponsora | Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę MSD. |
| Analiza ITT | Tak. Pierwotne analizy skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodnie z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> , ITT). Bezpieczeństwo było oceniane u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja <i>as-treated</i>). |
| Hipoteza | Protokół przewidywał siedem hipotez pierwszorzędowych i jedną hipotezę drugorzędową: wyższość pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z placebo plus chemioterapia dla przeżycia całkowitego u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku i PD-L1 CPS ≥ 10 ; oraz wyższość pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią nad placebo w skojarzeniu z chemioterapią pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku, PD-L1 CPS ≥ 10 oraz u wszystkich pacjentów zrandomizowanych. Wyższość terapii pembrolizumab plus chemioterapia w porównaniu z placebo plus chemioterapia dla odsetka obiektywnych odpowiedzi u wszystkich pacjentów była hipotezą drugorzędową. Trzy hipotezy (przewaga pembrolizumabu plus chemioterapia w porównaniu z placebo i chemioterapią dla całkowitego przeżycia u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku i CPS PD-1 ≥ 10 oraz rakiem płaskonabłonkowym przetyku i przeżyciem bez progresji choroby u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przetyku) badano najpierw i równoległe, pozostałe hipotezy badano zgodnie z wcześniej określoną strategią tylko wtedy, gdy poprzednia hipoteza była dodatnia. |

Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

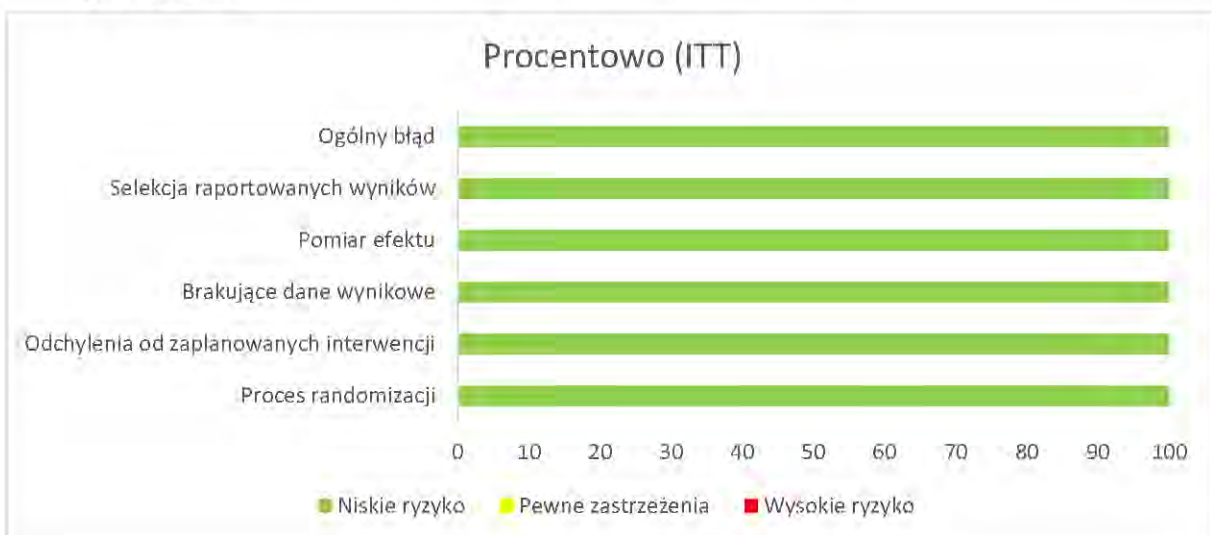
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 4. i Rys. 5. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiściu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.



W Tab. 40. przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na obecność błędu systematycznego.

Tab. 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

| Badanie | Randomizacja | Ukrycie kodu randomizacji | Zasłepienie badaczy i pacjentów | Zasłepienie oceny efektów | Niekompletne dane zaadresowane | Selektywne raportowanie | Ogólna jakość |
|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|---------------|
| KEYNOTE-590 | niskie* | niskie* | niskie** | niskie** | niskie^ | niskie^^ | niskie |

* Pacjenci zostali włączeni do badania przez badaczy i losowo przydzieleni (1:1) za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) lub systemu zintegrowanej odpowiedzi internetowej (Almac Clinical Technologies, Souderton, PA, USA) o wielkości bloku 4 do grupy pembrolizumabu plus chemioterapia lub placebo plus chemioterapia. Randomizacja była stratyfikowana według regionu geograficznego (Azja vs nie-Azja), histologii (rak płaskonabłonkowy przełyku vs gruczolakorak) oraz stanu sprawności wg ECOG (0 vs 1). Losowy harmonogram alokacji został wygenerowany przez sponsora i wdrożony w IVRS.

** Pacjenci, badacze i personel ośrodka byli zasłepieni pod względem przypisania do grupy i statusu biomarkera PD-L1. Oceny poszczególnych punktów końcowych dokonywał zasłepiony niezależny centralny komitet.

^ Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami wynosiła 8,4%, a przyczyny nieukończenia badania były zbilansowane pomiędzy grupami.

^^ W badaniu oceniono wszystkie punkty końcowe założone w ramach projektu badania.

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.
- Zasłepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zasłepione lub badanie niezasłepione, jednak brak zasłepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - badanie opisane jako niezasłepione; brak zasłepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat zasłepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zasłepienie 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 $\leq 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 5\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 41. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

| Ocena jakości badań wtórnych | Jin 2021 | de Silva 2021 |
|---|----------|---------------|
| <p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach). | Tak | Tak |
| <p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu. | Nie | Tak |
| <p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań. | Tak | Tak |
| <p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, | Nie | Tak |

| Ocena jakości badań wtórnych | Jin 2021 | de Silva 2021 |
|---|---------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania. | | |
| <p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 |
| <p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p> | Nie | Nie |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz | Nie | Tak |

| Ocena jakości badań wtórnych | Jin 2021 | de Silva 2021 |
|--|--------------------------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. | | |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p> | Nie | Nie |
| <p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | Tak |
| <p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> | Nie przeprowadzono metaanalizy | Tak |

| Ocena jakości badań wtórnych | Jin 2021 | de Silva 2021 |
|---|--------------------------------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> 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. | | |
| <p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. | Nie | Tak |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. | Nie | Tak |
| <p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p> | Nie przeprowadzono metaanalizy | Nie |
| <p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów. | Tak | Tak |
| <p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> | Umiarkowana | Wysoka |

| Ocena jakości badań wtórnych | Jin 2021 | de Silva 2021 |
|---|----------|---------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: 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. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p> | | |

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 31.07.2020 r.].

Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 42. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

| Badanie | Populacja | Porównanie | Horyzont | Dane | | | |
|---------|-----------|------------|----------|-------------|---|----------|---|
| | | | | Interwencja | | Kontrola | |
| | | | | n | N | n | N |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

Tab. 43. 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: 18.10.2021 r.

EMA [EMA Keytruda]

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 1miesiąc. 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 $\leq 1.$, lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy. U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu. Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu 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 $\leq 1.$, 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 litego

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 notowano przypadki odrzucenia przeszczepionego narządu litego. Leczenie pembrolizumabem może zwiększać ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu litego u biorców. U tych pacjentów należy rozważyć korzyści z leczenia pembrolizumabem wobec ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu. Powikłania po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT, *Haematopoietic Stem Cell Transplant*)

Allogeniczne przeszczepienie HSCT po leczeniu pembrolizumabem

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

Allogeniczne przeszczepienie HSCT przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem

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

Reakcje związane z infuzją dożylną

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

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 [FDA Keytruda]

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 [MHRA Keytruda]

Raporty dotyczące odrzucenia przeszczepów organów

Przypadki odrzucania przeszczepów narządów mięsnych, 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

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników uzyskanych w ramach analizy. Wyniki istotne statystycznie na korzyść interwencji oznaczono kolorem zielonym, wyniki istotne statystycznie na niekorzyść interwencji planowano oznaczać kolorem czerwonym, jednak nie zidentyfikowano takich wyników, brak oznaczenia kolorystycznego oznacza brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, natomiast kolorem szarym oznaczono wynik dla stabilizacji choroby, który zyskał poziom istotności statystycznej, jednak trudno jest wnioskować jednoznacznie na temat jego korzyści (stabilizacja wiąże się z brakiem progresji, ale też brakiem odpowiedzi).

Tab. 44. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Punkt końcowy | Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---------------|---|---------------------|---------|------------|---------------|---------|-----------|-------------------|-----------|
| | | N | Mediana | 95% CI | N | Mediana | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |
| OS | Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 | 143 | 13,9 | 11,1; 17,7 | 143 | 8,8 | 7,8; 10,5 | 0,57 (0,43; 0,75) | <0,0001 |
| | Pacjenci z ESCC | 274 | 12,6 | 10,2; 14,3 | 274 | 9,8 | 8,6; 11,1 | 0,72 (0,60; 0,88) | 0,0006 |
| | Pacjenci z ESCC CPS ≥ 10 | 143 | 13,9 | 11,1; 17,7 | 143 | 8,8 | 7,8; 10,5 | 0,57 (0,43; 0,75) | b.d. |
| | Pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥ 10 | 43 | 12,1 | 9,6; 18,7 | 54 | 10,7 | 8,2; 15,3 | 0,83 (0,52; 1,34) | b.d. |
| | Pacjenci z ESCC CPS <10 | 121 | 10,5 | 9,2; 13,5 | 126 | 11,1 | 9,1; 12,4 | 0,99 (0,74; 1,32) | b.d. |
| | Pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10 | 54 | 12,7 | 8,1; 16,1 | 46 | 8,4 | 5,5; 13,0 | 0,66 (0,42; 1,04) | b.d. |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS <10 | 186 | 13,5 | 11,1; 15,6 | 197 | 9,4 | 8,0; 10,7 | 0,62 (0,49; 0,78) | <0,0001 |
| | Pacjenci z gruczolakorakiem | 99 | 11,6 | 9,7; 15,2 | 102 | 9,9 | 7,8; 12,3 | 0,74 (0,54; 1,02) | b.d. |
| | Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym | 274 | b.d. | b.d. | 274 | b.d. | b.d. | 0,72 (0,60; 0,88) | b.d. |
| | Wszyscy pacjenci | 373 | 12,4 | 10,5; 14,0 | 376 | 9,8 | 8,8; 10,8 | 0,73 (0,62; 0,86) | <0,0001 |
| | Pacjenci rasy innej niż azjatycka | 177 | 10,5 | 9,6; 12,7 | 179 | 10,2 | 8,7; 11,8 | 0,84 (0,66; 1,06) | b.d. |
| | Pacjenci rasy azjatyckiej | 196 | 14,0 | 11,2; 17,6 | 197 | 9,5 | 8,0; 11,1 | 0,64 (0,50; 0,80) | b.d. |
| | Pacjenci w wieku <65 lat | 201 | b.d. | b.d. | 226 | b.d. | b.d. | 0,76 (0,61; 0,95) | b.d. |
| | Pacjenci w wieku ≥ 65 lat | 172 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,69 (0,53; 0,89) | b.d. |
| | Pacjenci płci żeńskiej | 67 | b.d. | b.d. | 57 | b.d. | b.d. | 0,89 (0,59; 1,35) | b.d. |
| | Pacjenci płci męskiej | 306 | b.d. | b.d. | 319 | b.d. | b.d. | 0,70 (0,58; 0,84) | b.d. |

| Punkt końcowy | Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---------------|---|---------------------|-------------|----------|---------------|-------------|----------|-------------------|--------------|
| | | N | Media na | 95% CI | N | Media na | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |
| | Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0 | 149 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,72 (0,55; 0,94) | b.d. |
| | Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1 | 223 | b.d. | b.d. | 225 | b.d. | b.d. | 0,73 (0,59; 0,90) | b.d. |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 186 | b.d. | b.d. | 197 | b.d. | b.d. | 0,62 (0,49; 0,78) | b.d. |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS <10 | 175 | b.d. | b.d. | 172 | b.d. | b.d. | 0,86 (0,68; 1,10) | b.d. |
| PFS | Pacjenci z ESCC | 274 | 6,3 | 6,2; 6,9 | 274 | 5,8 | 5,0; 6,1 | 0,65 (0,54; 0,78) | <0,0001 |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 186 | 7,5 | 6,2; 8,2 | 197 | 5,5 | 4,3; 6,0 | 0,51 (0,41; 0,65) | <0,0001 |
| | Pacjenci z ESCC CPS ≥10 | 143 | 7,3 | 6,2; 8,2 | 143 | 5,4 | 4,2; 6,0 | 0,53 (0,40; 0,69) | b.d. |
| | Pacjenci z gruczolakorakiem CPS ≥10 | 43 | 8,0 | 6,0; 8,3 | 54 | 6,0 | 4,1; 6,2 | 0,49 (0,30; 0,81) | b.d. |
| | Pacjenci z ESCC CPS <10 | 121 | 6,2 | 6,0; 6,4 | 126 | 6,0 | 5,3; 6,2 | 0,83 (0,64; 1,10) | b.d. |
| | Pacjenci z gruczolakorakiem CPS <10 | 54 | 6,3 | 5,6; 8,3 | 46 | 5,7 | 3,5; 6,3 | 0,76 (0,49; 1,19) | b.d. |
| | Pacjenci z gruczolakorakiem | 99 | 6,3 | b.d. | 102 | 5,7 | b.d. | 0,63 (0,46; 0,87) | b.d. |
| | Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym | 274 | b.d. | b.d. | 274 | b.d. | b.d. | 0,65 (0,54; 0,78) | b.d. |
| | Wszyscy pacjenci | 373 | 6,3 | 6,2; 6,9 | 376 | 5,8 | 5,0; 6,0 | 0,65 (0,55; 0,76) | <0,0001 |
| | Pacjenci rasy innej niż azjatycka | 177 | 6,5 | 6,1; 8,1 | 179 | 6,0 | 5,3; 6,2 | 0,70 (0,55; 0,88) | b.d. |
| | Pacjenci rasy azjatyckiej | 196 | 6,3 | 6,1; 6,8 | 197 | 5,4 | 4,4; 6,0 | 0,60 (0,48; 0,75) | b.d. |
| | Pacjenci w wieku <65 lat | 201 | b.d. | b.d. | 226 | b.d. | b.d. | 0,69 (0,56; 0,85) | b.d. |
| | Pacjenci w wieku ≥65 lat | 172 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,62 (0,48; 0,80) | b.d. |
| | Pacjenci płci żeńskiej | 67 | b.d. | b.d. | 57 | b.d. | b.d. | 0,74 (0,49; 1,12) | b.d. |
| | Pacjenci płci męskiej | 306 | b.d. | b.d. | 319 | b.d. | b.d. | 0,63 (0,53; 0,75) | b.d. |
| | Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 0 | 149 | b.d. | b.d. | 150 | b.d. | b.d. | 0,57 (0,45; 0,74) | b.d. |
| | Pacjenci o stanie sprawności wg ECOG równym 1 | 223 | b.d. | b.d. | 225 | b.d. | b.d. | 0,71 (0,58; 0,87) | b.d. |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS ≥10 | 186 | b.d. | b.d. | 197 | b.d. | b.d. | 0,51 (0,41; 0,65) | b.d. |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS <10 | 175 | b.d. | b.d. | 172 | b.d. | b.d. | 0,80 (0,64; 1,01) | b.d. |

95% CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR - ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

| Punkt końcowy | Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---------------|-----------|---------------------|---------|--------|---------------|---------|--------|----------------|-----------|
| | | N | Mediana | 95% CI | N | Mediana | 95% CI | HR (95% CI) | Wartość p |

Tab. 45. Parametry odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Punkt końcowy | Populacja | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | Placebo + ChT n/N (%) | OR | | RD | | NNTB (95% CI) |
|---------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|-----------|------------------------|-----------|-------------------------|
| | | | | OR (95% CI) | Wartość p | RD (95% CI) | Wartość p | |
| ORR | Wszyscy pacjenci | 168/373 (45,0%) | 110/376 (29,3%) | 1,98 (1,47; 2,68) | <0,0001 | 15,78 (8,96; 22,61) | <0,0001 | 6,34 (4,42; 11,17) |
| | Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS \geq 10 | 73/143 (51,0%) | 40/143 (28,0%) | 2,69 (1,64; 4,39) | 0,0001 | 23,08 (12,07; 34,09) | <0,0001 | 4,33 (2,93; 8,29) |
| | Pacjenci z ESCC | 120/274 (43,8%) | 85/274 (31,0%) | 1,73 (1,22; 2,46) | 0,0021 | 12,77 (4,74; 20,81) | 0,0018 | 7,83 (4,81; 21,09) |
| | Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10 | 95/186 (51,1%) | 53/197 (26,9%) | 2,84 (1,85; 4,34) | <0,0001 | 24,17 (14,69; 33,66) | <0,0001 | 4,14 (2,97; 6,81) |
| CR | Wszyscy pacjenci | 24/373 (6,4%) | 9/376 (2,4%) | 2,80 (1,29; 6,12) | 0,0096 | 4,04 (1,11; 6,97) | 0,0069 | 24,75 (14,34; 90,07) |
| PR | Wszyscy pacjenci | 144/373 (38,6%) | 101/376 (26,9%) | 1,71 (1,26; 2,33) | 0,0006 | 11,74 (5,07; 18,41) | 0,0006 | 8,51 (5,43; 19,71) |
| SD | Wszyscy pacjenci | 128/373 (34,3%) | 174/376 (46,3%) | 0,61 (0,45; 0,81) | 0,0009 | -11,96 (-18,93; -4,99) | 0,0008 | 8,36 (5,28; 20,05) |
| PD | Wszyscy pacjenci | 42/373 (11,3%) | 59/376 (15,7%) | 0,68 (0,45; 1,04) | 0,0770 | -4,43 (-9,31; 0,45) | 0,0751 | - |

CR - całkowita odpowiedź (ang. *complete response*); PR - częściowa odpowiedź (ang. *partial response*); SD - stabilna choroba (ang. *stable disease*); PD - progresja choroby (ang. *progressed disease*); OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

Tab. 46. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|--|---------------------|---------|-------|---------------|---------|------|--------------------|-----------|
| | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | MD (95% CI) | Wartość p |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS \geq 10* | 73 | 10,40 | 17,87 | 40 | 4,40 | 3,39 | 6,00 (1,77; 10,23) | 0,0064 |
| Pacjenci z ESCC* | 120 | 9,10 | 15,93 | 85 | 6,10 | 4,70 | 3,00 (-0,02; 6,02) | 0,0529 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS \geq 10* | 95 | 10,40 | 19,39 | 53 | 5,60 | 4,09 | 4,80 (0,75; 8,85) | 0,0216 |
| Wszyscy pacjenci* | 168 | 8,30 | 13,23 | 110 | 6,00 | 5,35 | 2,30 (0,06; 4,54) | 0,0448 |

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*); PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

* Pacjenci, u których wystąpiła potwierdzona częściowa lub całkowita odpowiedź.

Tab. 47. Jakość życia - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia.

| Populacja | Subskala | Pembrolizumab + ChT | | | Placebo + ChT | | | Różnica efektu | |
|---------------------------------------|----------|---------------------|---------|-------|---------------|---------|-------|-----------------------|-----------|
| | | N | Średnia | SD | N | Średnia | SD | MD (95% CI) | Wartość p |
| EORTC-QLQ-C30 | | | | | | | | | |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 | n.d. | 142 | -2,36 | 25,69 | 138 | -0,40 | 26,70 | -1,96 (-8,10; 4,18) | 0,5320 |
| Pacjenci z ESCC | n.d. | 270 | -2,00 | 24,27 | 264 | -1,94 | 24,83 | -0,06 (-4,23; 4,11) | 0,9775 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 | n.d. | 184 | -1,73 | 26,09 | 191 | 0,04 | 26,86 | -1,77 (-7,13; 3,59) | 0,5179 |
| Wszyscy pacjenci | n.d. | 366 | -1,74 | 24,35 | 363 | -1,64 | 24,93 | -0,10 (-3,68; 3,48) | 0,9563 |
| EORTC QLQ-OES18 | | | | | | | | | |
| Pacjenci z ESCC i PD-L1 CPS ≥ 10 | Dysfagia | 142 | -5,11 | 38,94 | 138 | 3,57 | 40,70 | -8,68 (-18,01; 0,65) | 0,0694 |
| | Ból | 142 | -2,55 | 21,64 | 138 | -0,42 | 22,66 | -2,13 (-7,32; 3,06) | 0,4221 |
| | Refluks | 142 | -0,16 | 25,96 | 138 | 4,94 | 27,06 | -5,10 (-11,31; 1,11) | 0,1089 |
| Pacjenci z ESCC | Dysfagia | 270 | -1,18 | 38,94 | 264 | 3,32 | 39,92 | -4,50 (-11,19; 2,19) | 0,1880 |
| | Ból | 270 | -4,03 | 21,84 | 264 | -2,33 | 22,34 | -1,70 (-5,45; 2,05) | 0,3744 |
| | Refluks | 270 | -0,40 | 25,07 | 264 | 1,09 | 25,70 | -1,49 (-5,80; 2,82) | 0,4980 |
| Pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 10 | Dysfagia | 184 | -7,18 | 38,62 | 191 | 1,02 | 40,05 | -8,20 (-16,16; -0,24) | 0,0443 |
| | Ból | 184 | -3,51 | 22,01 | 191 | 0,07 | 22,88 | -3,58 (-8,12; 0,96) | 0,1233 |
| | Refluks | 184 | -0,52 | 25,30 | 191 | 4,25 | 26,27 | -4,77 (-9,99; 0,45) | 0,0740 |
| Wszyscy pacjenci | Dysfagia | 366 | -3,18 | 39,09 | 363 | 2,36 | 40,15 | -5,54 (-11,29; 0,21) | 0,0595 |
| | Ból | 366 | -4,78 | 21,72 | 363 | -1,85 | 22,31 | -2,93 (-6,13; 0,27) | 0,0728 |
| | Refluks | 366 | -0,22 | 25,23 | 363 | 0,71 | 25,95 | -0,93 (-4,65; 2,79) | 0,6239 |

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*); ESCC - płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *esophageal squamous cell carcinoma*) PD-L1 - receptor programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor 1*); CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*); ChT - chemioterapia.

Tab. 48. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-590.

| Zdarzenie niepożądane | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | | Placebo + ChT n/N (%) | |
|--|-----------------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| | Jakiegokolwiek | 3. stopnia | Jakiegokolwiek | 3. stopnia |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 370/370 (100%) | 318/370 (86%) | 368/370 (99%) | 308/370 (83%) |
| Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych | 90/370 (24%) | b.d. | 74/370 (20%) | b.d. |
| Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych | 28/370 (8%) | b.d. | 38/370 (10%) | b.d. |
| Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem* | | | | |
| Ogółem | 364/370 (98%) | 266/370 (72%) | 360/370 (97%) | 250/370 (68%) |
| Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem | 9/370 (2%) | b.d. | 5/370 (1%) | b.d. |
| Nudności | 233/370 (63%) | 26/370 (7%) | 220/370 (59%) | 24/370 (6%) |
| Spadek apetytu | 145/370 (39%) | 13/370 (4%) | 119/370 (32%) | 16/370 (4%) |
| Niedokrwistość | 143/370 (39%) | 46/370 (12%) | 162/370 (44%) | 54/370 (15%) |
| Zmęczenie | 135/370 (36%) | 23/370 (6%) | 107/370 (29%) | 20/370 (5%) |
| Spadek liczny neutrofilii | 135/370 (36%) | 84/370 (23%) | 109/370 (29%) | 62/370 (17%) |
| Wymioty | 110/370 (30%) | 23/370 (6%) | 99/370 (27%) | 18/370 (5%) |
| Biegunka | 97/370 (26%) | 12/370 (3%) | 85/370 (23%) | 7/370 (2%) |
| Neutropenia | 96/370 (26%) | 53/370 (14%) | 88/370 (24%) | 60/370 (16%) |
| Zapalenie żołądka | 96/370 (26%) | 21/370 (6%) | 93/370 (25%) | 14/370 (4%) |
| Spadek liczby białych krwinek | 89/370 (24%) | 32/370 (9%) | 69/370 (19%) | 18/370 (5%) |

| Zdarzenie niepożądane | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | | Placebo + ChT n/N (%) | |
|--|-----------------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | Jakiegokolwiek | 3. stopnia | Jakiegokolwiek | 3. stopnia |
| Wzrost kreatyniny we krwi | 67/370 (18%) | 5/370 (1%) | 70/370 (19%) | 1/370 (<1%) |
| Spadek liczby płytek krwi | 61/370 (16%) | 7/370 (2%) | 56/370 (15%) | 17/370 (5%) |
| Zapalenie błony śluzowej | 59/370 (16%) | 12/370 (3%) | 65/370 (18%) | 13/370 (4%) |
| Leukopenia | 24/370 (6%) | 6/370 (2%) | 28/370 (8%) | 11/370 (3%) |
| Trombocytopenia | 25/370 (7%) | 5/370 (1%) | 33/370 (9%) | 10/370 (3%) |
| Szum w uszach | 33/370 (9%) | 2/370 (1%) | 25/370 (7%) | 0/370 |
| Nadczynność tarczycy | 19/370 (5%) | 0/370 | 2/370 (1%) | 0/370 |
| Niedoczynność tarczycy | 38/370 (10%) | 0/370 | 22/370 (6%) | 0/370 |
| Zaparcia | 50/370 (14%) | 0/370 | 63/370 (17%) | 0/370 |
| Astenia | 45/370 (12%) | 12/370 (3%) | 35/370 (9%) | 4/370 (1%) |
| Omdlenie | 43/370 (12%) | 2/370 (1%) | 39/370 (11%) | 4/370 (1%) |
| Wzrost poziomu AspAT | 18/370 (5%) | 3/370 (1%) | 19/370 (5%) | 2/370 (1%) |
| Spadek liczby limfocytów | 21/370 (6%) | 7/370 (2%) | 20/370 (5%) | 5/370 (1%) |
| Spadek wagi | 43/370 (12%) | 4/370 (1%) | 47/370 (13%) | 8/370 (2%) |
| Odwodnienie | 20/370 (5%) | 8/370 (2%) | 16/370 (4%) | 8/370 (2%) |
| Hipokaliemia | 34/370 (9%) | 17/370 (5%) | 41/370 (11%) | 19/370 (5%) |
| Hipomagnezemia | 21/370 (6%) | 2/370 (1%) | 14/370 (4%) | 3/370 (1%) |
| Hiponatremia | 32/370 (9%) | 20/370 (5%) | 40/370 (11%) | 20/370 (5%) |
| Zaburzenia smaku | 34/370 (9%) | 0/370 | 32/370 (9%) | 0/370 |
| Neuropatia obwodowa | 32/370 (9%) | 1/370 (<1%) | 32/370 (9%) | 0/370 |
| Sensoryczna neuropatia obwodowa | 34/370 (9%) | 1/370 (<1%) | 29/370 (8%) | 1/370 (<1%) |
| Czkawka | 40/370 (11%) | 0/370 | 33/370 (9%) | 0/370 |
| Zapalenie płuc | 20/370 (5%) | 7/370 (2%) | 0/370 | 0/370 |
| Łysienie | 51/370 (14%) | 0/370 | 39/370 (11%) | 0/370 |
| Świąd | 23/370 (6%) | 1/370 (<1%) | 8/370 (2%) | 0/370 |
| Wysypka | 29/370 (8%) | 0/370 | 18/370 (5%) | 1/370 (<1%) |
| Zdarzenia niepożądane szczególnej uwagi[†] | | | | |
| Ogółem | 95/370 (26%) | 26/370 (7%) | 43/370 (12%) | 8/370 (2%) |
| Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych szczególnej uwagi | 2 (1%) [^] | b.d. | 1 (<1%) [^] | b.d. |
| Niedoczynność tarczycy | 40/370 (11%) | 0/370 | 24/370 (6%) | 0/370 |
| Zapalenie płuc | 23/370 (6%) | 2/370 (1%) | 2/370 (1%) | 1/370 (<1%) |
| Nadczynność tarczycy | 21/370 (6%) | 1/370 (<1%) | 3/370 (1%) | 0/370 |
| Zapalenie okrężnicy | 8/370 (2%) | 4/370 (1%) | 6/370 (2%) | 3/370 (1%) |
| Reakcje w miejscu wstrzyknięcia | 6/370 (2%) | 1/370 (<1%) | 4/370 (1%) | 0/370 |
| Zapalenie wątroby | 5/370 (1%) | 5/370 (1%) | 0/370 | 0/370 |
| Niewydolność nadnerczy | 4/370 (1%) | 2/370 (1%) | 2/370 (1%) | 0/370 |
| Ciężkie reakcje skórne | 4/370 (1%) | 4/370 (1%) | 2/370 (1%) | 2/370 (1%) |
| Zapalenie przysadki | 3/370 (1%) | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 |
| Zapalenie trzustki | 2/370 (1%) | 0/370 | 1/370 (<1%) | 1/370 (<1%) |
| Zapalenie mięśni | 1/370 (<1%) | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 |
| Zapalenie nerek | 1/370 (<1%) | 0/370 | 2/370 (1%) | 1/370 (<1%) |
| Zapalenie tarczycy | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 | 0/370 |
| Cukrzyca typu 1 | 1/370 (<1%) | 1/370 (<1%) | 0/370 | 0/370 |

| Zdarzenie niepożądane | Pembrolizumab + ChT n/N (%) | | Placebo + ChT n/N (%) | |
|-----------------------|-----------------------------|------------|-----------------------|------------|
| | Jakiegolwiek | 3. stopnia | Jakiegolwiek | 3. stopnia |

B.d. - brak danych.

Populacja uwzględniona w analizie bezpieczeństwa (as-treated) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przypisani do grupy leczenia i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

* Pokazano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, których częstość występowania wynosi 5% lub więcej w dowolnej grupie; zdarzenia stopnia 5, związane z leczeniem obejmowały gorączkę neutropeniczną, biegunkę, dysfunkcję wielonarządową, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, ostre uszkodzenie nerek, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc i zator, który wystąpił u jednego pacjenta w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią, oraz gorączka neutropeniczna, zgon, zespół dysfunkcji wielonarządowej, posocznica i choroba śródmiąższowa płuc, które wystąpiły u jednego pacjenta w grupie placebo i chemioterapii.

† Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją oparto na liście terminów określonych przez sponsora, niezależnie od przypisania przez badaczy do leczenia w ramach badania.

^{^A} Zapalenie płuc.

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. | 17 |
| Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009]. | 19 |
| Rys. 3. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009]. | 21 |
| Rys. 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. | 65 |
| Rys. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo. | 65 |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. | 9 |
| Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. | 12 |
| Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. | 13 |
| Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym. | 13 |
| Tab. 5. Opracowania wtórne. | 22 |
| Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badania KEYNOTE-590 włączonego do analizy. | 23 |
| Tab. 7. Przeżycie całkowite - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 27 |
| Tab. 8. Przeżycie wolne od progresji choroby - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 28 |
| Tab. 9. Odsetek obiektywnych odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 29 |
| Tab. 10. Najlepsza ogólna odpowiedź - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 30 |
| Tab. 11. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 30 |
| Tab. 12. Zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EORTC-QLQ-C30 - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 31 |
| Tab. 13. Zmiana wartości uzyskanej w module przetykowym kwestionariusza EORTC QLQ-OES18 - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 32 |
| Tab. 14. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-590. | 33 |
| Tab. 15. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 20.10.2021) [<i>adrreports.eu</i>]. | 35 |
| Tab. 16. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 20.10.2021) [<i>vigiaccess.org</i>]. | 36 |
| Tab. 17. Ocena siły dowodów w skali GRADE - krótkoterminowa skuteczność - badanie KEYNOTE-590. | 44 |
| Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 14.10.2021. | 46 |
| Tab. 19. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 14.10.2021. | 46 |
| Tab. 20. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 14.10.2021. | 47 |
| Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 14.10.2021. | 47 |
| Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 14.10.2021. | 47 |
| Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 14.10.2021. | 48 |

| | |
|---|----|
| Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 14.10.2021. | 48 |
| Tab. 25. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 14.10.2021. | 49 |
| Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 14.10.2021..... | 49 |
| Tab. 27. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. | 50 |
| Tab. 28. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. | 51 |
| Tab. 29. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. | 52 |
| Tab. 30. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej..... | 55 |
| Tab. 31. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne..... | 56 |
| Tab. 32. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. | 57 |
| Tab. 33. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu..... | 57 |
| Tab. 34. Kryteria włączenia i wykluczenia. | 58 |
| Tab. 35. Wyjściowe dane demograficzne - charakterystyka pacjentów..... | 60 |
| Tab. 36. Wyjściowe dane demograficzne - charakterystyka choroby..... | 61 |
| Tab. 37. Przyczyny nieukończenia badania. | 62 |
| Tab. 38. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. | 63 |
| Tab. 39. Metodyka badań. | 64 |
| Tab. 40. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. | 66 |
| Tab. 41. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2..... | 67 |
| Tab. 42. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. | 72 |
| Tab. 43. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. | 72 |
| Tab. 44. Przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 80 |
| Tab. 45. Parametry odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 82 |
| Tab. 46. Czas trwania odpowiedzi - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 82 |
| Tab. 47. Jakość życia - pembrolizumab + chemioterapia vs placebo + chemioterapia. | 83 |
| Tab. 48. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu KEYNOTE-590..... | 83 |

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- 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.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- 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)
- EMA 2012** 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
- EMA Keytruda** Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- FDA Keytruda** Dostęp online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125514s125lbl.pdf
- ChPL Keytruda®** Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Keytruda-epar-product-information_pl.pdf
- MHRA Keytruda** Dostęp online: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-pembrolizumab-keytruda-reports-of-organ-transplant-rejection>
- NICE 2021** Dostęp online: www.nice.org.uk/guidance/ta737/chapter/1-Recommendations
- NCCN 2021** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 4, 2021 - August 03, 2021
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- Sun 2021** Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges JP, Li Z, Kim SB, Cho BC, Mansoor W, Li SH, Sunpaweravong P, Maqueda MA, Goekkurt E, Hara H, Antunes L, Fountzilias C, Tsuji A, Oriden VC, Liu Q, Shah S, Bhagia P, Kato K; KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01234-4. PMID: 34454674.
- Kato 2019** Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, Sun JM, Cho BC, Özgüroğlu M, Kojima T, Kostorov V, Hierro C, Zhu Y, McLean LA, Shah S, Doi T. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019

Apr;15(10):1057-1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30735435.

- NCT03189719** NCT03189719. First-line Esophageal Carcinoma Study With Chemo vs. Chemo Plus Pembrolizumab (MK-3475-590/KEYNOTE-590). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03189719>. 2017.
- Mansoor 2021** Mansoor W, Kulkarni AS, Kato K, Sun J-M, Shah MA, Enzinger PC, Adenis A, Doi T, Kojima T, Metges J-P et al. Health-related quality of life(HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. *Journal of clinical oncology*. 2021; 39: 3 SUPPL.
- EUCTR2017-000958-19-ES** EUCTR2017-000958-19-ES. First-line Esophageal Carcinoma Study with Chemo vs. Chemo + Pembrolizumab. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000958-19-ES>. 2017.
- Gil 2021** Gil Z, Billan S. Pembrolizumab-chemotherapy for advanced oesophageal cancer. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):726-727. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01607-X.
- Jin 2021** Jin Z, Shen J, Wang C, Chen D, Zhang B, Zhang J, Ajani JA, Bennouna J, Chao J, Yoon HH, Zhu H, Ruan Y, Zhu C, Xu A. Narrative review of pembrolizumab for the treatment of esophageal cancer: evidence and outlook. *Ann Transl Med*. 2021 Jul;9(14):1189. doi: 10.21037/atm-21-2804. PMID: 34430630; PMCID: PMC8350624.
- da Silva 2021** da Silva LL, Aguiar PN Jr, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, de Lima Lopes G. Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. *Cancers (Basel)*. 2021 May 26;13(11):2614. doi: 10.3390/cancers13112614. PMID: 34073475; PMCID: PMC8199431.