

# Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Analiza kliniczna

Warszawa, 2022

**Autorzy**



**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

MSD Polska Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
tel. +48/ 22 549 51 00  
fax +48/ 22 549 51 01  
msdpolska@merck.com

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
Słowa kluczowe.....	11
<b>1 Cel analizy klinicznej.....</b>	<b>12</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>13</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	14
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	21
<b>3 Metody .....</b>	<b>23</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	23
3.1.1 Kryteria włączenia .....	23
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	24
3.2 Strategie wyszukiwania badań .....	25
3.3 Selekcja informacji .....	28
3.4 Źródła danych.....	29
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	30
3.7 Analiza statystyczna .....	31
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>32</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	32
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	32
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	36
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	40
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	40
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	43
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	44
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia.....	44
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych .....	46
<b>5 Ocena skuteczności .....</b>	<b>47</b>
5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	49
5.1.1 Data odcięcia 19 luty 2020 .....	50
5.1.2 Data odcięcia 19 luty 2021 .....	52
5.2 Przeżycie całkowite (OS).....	52
5.2.1 Data odcięcia 19 luty 2020 .....	52
5.2.2 Data odcięcia 19 luty 2021 .....	53
5.3 Odpowiedź na leczenie .....	54
5.3.1 Data odcięcia 19 luty 2020 .....	54

5.3.2	Data odcięcia 19 luty 2021 .....	56
5.4	Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby .....	57
5.4.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	58
<b>6</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>62</b>
6.1	Zdarzenia niepożądane .....	63
6.1.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	63
6.2	Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ .....	64
6.2.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	64
6.3	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia .....	66
6.3.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	66
6.4	Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem .....	66
6.4.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	66
6.5	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	66
6.5.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	66
6.5.2	Data odcięcia 19 luty 2021 .....	67
6.6	Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem .....	67
6.6.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	67
6.6.2	Data odcięcia 19 luty 2021 .....	67
6.7	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania .....	68
6.7.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	68
6.8	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia $\geq 3$ .....	69
6.8.1	Data odcięcia 19 luty 2020 .....	69
<b>7</b>	<b>Dodatkowe porównanie z panitumumabem .....</b>	<b>70</b>
7.1	Metaanaliza sieciowa .....	74
<b>8</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>82</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 82	
9.2	Europejska Agencja Leków .....	82
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	83
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych .....	84
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>86</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>89</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań .....</b>	<b>94</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>101</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>103</b>
14.1	Arkusze oceny wg skali Cochrane .....	103
14.2	Spis badań włączonych .....	105
14.3	Spis badań wykluczonych .....	106

14.4	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy .....	109
14.5	Ocena skuteczności: wykresy typu <i>forest plot</i> .....	112
14.6	Ocena bezpieczeństwa: wykresy typu <i>forest plot</i> .....	116
14.7	Metaanaliza sieciowa - wykresy.....	131
14.8	Refundowane technologie medyczne.....	136
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	154
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>156</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>159</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>162</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CET	cetuksymab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )
CRC	rak jelita grubego (ang. <i>colorectal cancer</i> )
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>Disability-Adjusted Life Year</i> )
DIC	kryterium informacji o odchyleniu (ang. <i>deviance information criterion</i> )
dMMR	zaburzenia system naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. <i>mismatch repair deficiency</i> )
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC	ang. <i>The European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D-3L	3-poziomowy kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy (ang. <i>3-level EuroQoL 5 Dimensions</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FOLFIRI	folinian wapniowy + fluorouracil + irynotekan (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan</i> )
FOLFOX	folinian wapniowy + fluorouracil + oksaliptyna (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin</i> )
FOLFOXIRI	folinian wapniowy + fluorouracil + oksaliptyna + irynotekan (ang. <i>FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin, IRI=irinotecan</i> )
GHS	ogólny stan zdrowia (ang. <i>global health status</i> )
HDI	wskaźnik rozwoju społecznego (HDI - ang. <i>human development index</i> )
HR	(ang. <i>hazard ratio</i> )
HRQOL	ang. <i>health-related quality of life</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
HUS	użyteczności stanów zdrowia (ang. <i>health utility score</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych rewizja dziesiąta (ang. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision</i> )
IPCW	ang. <i>inverse probability of censoring weighting</i>
KRAS	gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza (ang. <i>V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LSM	metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least-squares method</i> )
mCRC	rak jelita grubego z przerzutami (ang. <i>metastatic colorectal cancer</i> )
MID	minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>minimally important difference</i> )
MSI-H	niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NE	NE - nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i> )

NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH <sub>x</sub>	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT <sub>x</sub>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i> )
NMA	metaanaliza siecowa (ang. <i>network metaanalysis</i> )
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
NRAS	gen, który po mutacji w komórkach rakowych stymuluje wzrost guza (ang. <i>neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response ratio</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PANI	panitumumab
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death receptor 1</i> )
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki (ang. <i>programmed death-ligand 1</i> )
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PK	punkt końcowy
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QLQ-CR29	ang. Quality of Life Questionnaire Colorectal 29
QOL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RJG	rak jelita grubego
RMST	ograniczony średni czas przeżycia (ang. <i>restricted mean survival time</i> )
RPSFT	ang. <i>rank-preserving structural failure time</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i> )
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analog scale</i> )
YLD	lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>Disability adjusted Life Years</i> )
YLL	lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>Years of Life Lost</i> )
ZN	zdarzenia niepożądane

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

## Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 17 stycznia 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w porównaniu z SoC. Ze względu na brak panitumumabu w SoC w odnalezionych badaniach, poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie pembrolizumabu z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI przez wspólny komparator. Poszukiwano również badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej pembrolizumabu u chorych z mCRC.

Do dnia 17 stycznia 2022 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie KEYNOTE-177) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z opieką standardową (FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/bewacyzumab) w populacji dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, a więc odpowiadającej wnioskowanej populacji. Nie odnaleziono badań randomizowanych pozwalających na porównanie pośrednie pembrolizumabu ze schematem leczenia FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab przez wspólny komparator, jak również badań wtórnych czy dotyczących efektywności praktycznej dla pembrolizumabu, spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia.

Jednakże w związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMiT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019), **można przyjąć, że wyniki z badania KEYNOTE-177 odpowiadają porównaniu pembrolizumabu ze standardową praktyką kliniczną w Polsce (tj. zdefiniowanemu komparatorowi). Ponadto należy podkreślić, że agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne (NICE TA439, NICE TA709).**



## Wyniki

Analiza skuteczności, przeprowadzona na podstawie badania KEYNOTE-177, wykazała **przewagę kliniczną, wynikającą ze stosowania pembrolizumabu** w porównaniu do opieki standardowej (SoC), m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS) - pierwszorzędowy punkt końcowy

Stosowanie PEM związane było z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o ok. 40%** (wyniki analizy końcowej: HR=0,60 [95%CI: 0,45; 0,80], p=0,0002; wyniki z przedłużonej obserwacji: HR=0,59 [95%CI: 0,45; 0,79]). **Mediana PFS wyniosła 16,5 mies. w ramieniu pembrolizumabu oraz 8,2 mies. w ramieniu opieki standardowej.**

Korzyści pembrolizumabu dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były także konsekwentnie obserwowane w większości wcześniej zdefiniowanych podgrup pacjentów, obejmujących podział m.in. ze względu na wiek chorego, płeć, pochodzenie geograficzne, obecność wybranych mutacji czy umiejscowienie nowotworu.

- przeżycia całkowitego (OS) - pierwszorzędowy punkt końcowy

Według wyników z analizy końcowej OS, **wykazano trend w kierunku mniejszego o 26% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy SoC**, jednak wynik nie osiągnął założonego poziomu istotności statystycznej (HR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,03], p=0,0359). Należy jednak pamiętać o dużym efekcie crossover z ramienia SoC do pembrolizumabu – efekt ten jest czynnikiem wpływającym na ocenę całkowitego przeżycia.

- ORR (drugorzędowy punkt końcowy) i CR

Wyniki analizy końcowej wskazują, że **ogólna oraz całkowita odpowiedź na leczenie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu** w porównaniu do grupy SoC (odpowiednio: OR=1,66 [95% CI: 1,04; 2,63], p=0,03, RD=0,12 [95% CI: 0,01; 0,23], p=0,03, NNT<sub>44 mies.</sub>=9 [95% CI: 5; 88] oraz OR=3,71 [95% CI: 1,45; 9,51], p=0,006, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,003, NNT<sub>44 mies.</sub>=11 [95% CI: 7; 34]. Co więcej, należy zauważyć, że **mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 lutego 2021 r.) nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu [95%CI: 2,3+; 53,5+]**, w grupie SoC wynosiła natomiast 10,6 mies. [95%CI: 2,8; 48,3+]<sup>1</sup>.

- odsetka chorych, u których odpowiedź na leczenie trwała  $\geq$  24 mies.

**Istotnie statystycznie większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq$  24 mies.** w populacji chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie występował w grupie **pembrolizumabu** w porównaniu z SoC: OR=9,33; [95%CI: 3,93; 22,16], p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,32; 0,64], p<0,00001; NNT<sub>32,4mies.</sub>=3 [95% CI: 2; 4].

- wyników zgłaszanych przez pacjenta (PROs), dotyczących jakości życia i objawów choroby

---

<sup>1</sup> Znak „+” wskazuje na brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny.

Ocena jakości życia (dokładniej różnicy LSM dla zmian w 18 tyg. vs wartości początkowe) wg EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, EQ-5D-3L VAS i EQ-5D-3L HUS była **istotnie statystycznie korzystniejsza w ramieniu pembrolizumabu** niż SoC. Co więcej, różnice te były **istotne klinicznie** w przypadku kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 GHS/QOL i EQ-5D-3L VAS.

Analizując wyniki EORTC QLQ-C30, u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie pembrolizumabu** (w porównaniu z SoC) nastąpiła poprawa stanu zdrowia: OR=2,75 [95%CI: 1,54; 4,88], p=0,0006; RD=0,18 [95% CI: 0,08; 0,27], NNT<sub>18tyg.</sub>=6 [95% CI: 4,13], a także u **istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych pembrolizumabu**, nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,89], p=0,02; RD=-0,13 [95%CI: -0,24; -0,03], p=0,01; NNT<sub>18tyg.</sub>=na.

Dodatkowo (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30) wykazano, że **czas do pogorszenia się stanu zdrowia jest istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu** w porównaniu z SoC w domenie dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QOL: HR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,98], p=0,019), jak i funkcjonowania w sferze fizycznej, funkcjonowania w sferze społecznej oraz zmęczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa był istotnie statystycznie korzystniejszy w grupie pembrolizumabu bądź porównywalny pomiędzy grupami pembrolizumabu i SoC w przypadku większości zdarzeń niepożądanych.

**Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM** obserwowano występowanie:

- wybranych zdarzeń niepożądanych takich jak: biegunka (OR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,77], p=0,002; RD=-0,18 [95%CI: -0,29; -0,07], p=0,002; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), wymioty (OR=0,47 [95%CI: 0,28; 0,78], p=0,004; RD=-0,15 [95%CI: -0,26; -0,05], p=0,003; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), hipokaliemia (OR=0,46 [95%CI: 0,22; 0,94], p=0,03; RD=-0,08 [95%CI: -0,16; -0,01], p=0,03; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  łącznie (OR=0,37 [95%CI: 0,22; 0,61], p=0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,32; -0,11], p<0,0001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na);
- wybranych zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  takich jak: hipokaliemia (OR=0,20 [95%CI: 0,04; 0,93], p=0,04; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,03; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), spadek liczby neutrofilów (OR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,26], p=0,004; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,11], p<0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), neutropenia (OR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,29], p=0,005; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], p<0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,24], p<0,0001; RD=-0,19 [95%CI: -0,26; -0,12], p<0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  związanych z leczeniem (OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], p<0,00001; RD=-0,45 [95%CI: -0,55; -0,35], p<0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania takich jak reakcje związane z wlewem leku (OR= 0,24 [95%CI: 0,07; 0,88], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,02; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na).

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania pembrolizumabu i SoC, świadczą one o **przewadze skuteczności pembrolizumabu nad standardową opieką przy profilu bezpieczeństwa korzystniejszym w zakresie wielu punktów końcowych.**

Uwzględniając ponadto krzywą Kaplana-Meiera (dotyczącą PFS) - stosowanie pembrolizumabu (w porównaniu do SoC) jest klinicznie korzystniejsze wraz z upływem czasu.

### **Wnioski**

Wyniki bezpośredniego porównania PEM z SoC w badaniu KEYNOTE-177 (u dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami i MSI-H/dMMR) wskazują na większą skuteczność pembrolizumabu w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. PFS i OS – istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji lub zgonu o ok. 40% oraz wyraźny trend w kierunku mniejszego o 26% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu pomimo efektu *crossover* w ramieniu SoC) oraz drugorzędowego punktu końcowego (odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie) i dodatkowych punktów końcowych (dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu i większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq$  24 mies. oraz lepsze wyniki dla pembrolizumabu w odniesieniu do oceny jakości życia), przy co najmniej porównywalnym profilu bezpieczeństwa w stosunku do opieki standardowej.

Wprowadzenie do finansowania pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o większej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii leczenia, które ponadto nie są dedykowane rakowi jelita grubego z przerzutami (mCRC) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (MSI-H/dMMR). Stosowanie pembrolizumabu jest zalecane we wszystkich wytycznych zagranicznych (m.in. NICE, NCCN, NCI), odnoszących się do leczenia mCRC z MSI-H/dMMR. W celu osiągnięcia wysokiej skuteczności leczenia mCRC bardzo ważna jest indywidualnie dobrana strategia terapeutyczna, uwzględniająca jak najwięcej czynników - w tym obecności niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia oraz zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, która w wielu przypadkach może okazać się kluczowa dla przeżycia chorego.

W związku z tym, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

## Słowa kluczowe

pembrolizumab, CRC, rak jelita grubego z przerzutami, MSI-H, dMMR, analiza kliniczna

# 1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii raka jelita grubego z MSI-H/dMMR wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii
Komparatory (C)	Opieka standardowa, w której skład wchodzi chemioterapia +/- lek z programu lekowego:* <ul style="list-style-type: none"> <li>• FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab</li> <li>• FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab</li> <li>• FOLFIRI + bewacyzumab</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival, PFS</i>);</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival, OS</i>);</li> <li>• ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response, DOR</i>);</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response, TTR</i>);</li> <li>• odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią <math>\geq 24</math> mies.;</li> <li>• wyniki zgłaszane przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcomes, PROs</i>), dotyczące jakości życia i objawów choroby.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne ZN);</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math> (łącznie i poszczególne ZN);</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>• zdarzenia niepożądane zakończone zgonem;</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN);</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math> związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN);</li> <li>• zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (tj. związane z układem immunologicznym i reakcje związane z infuzją);</li> <li>• zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia <math>\geq 3</math>.</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną;</li> <li>• opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA;</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li>• efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.</li></ul>

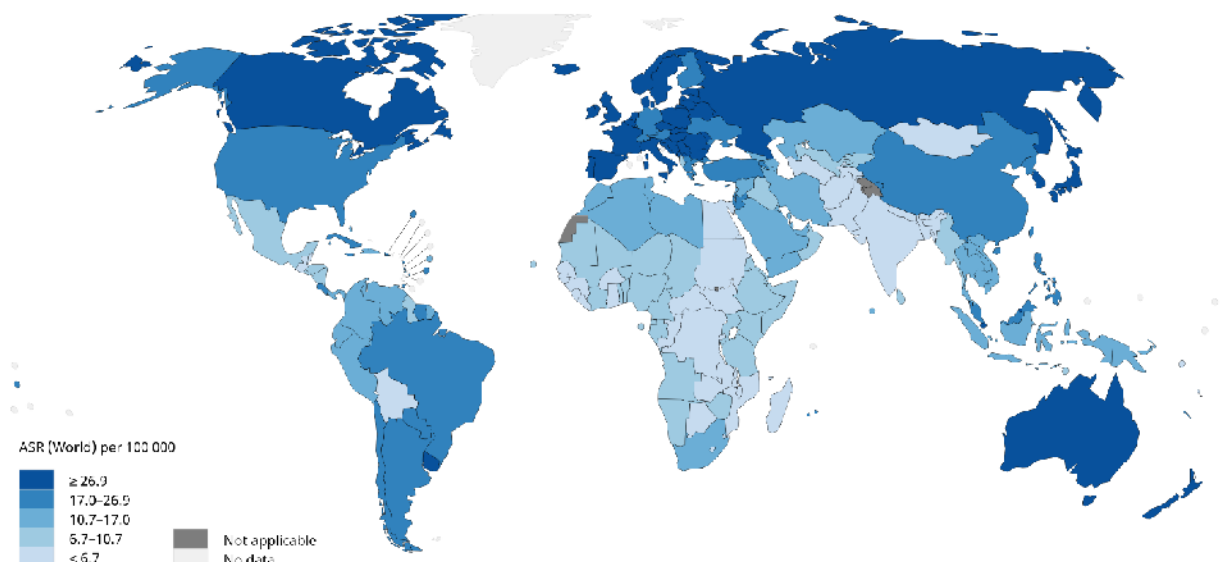
\* leki rozpatrywane łącznie jako opieka standardowa; FOLFIRI - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + irynotekan (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, IRI=irinotecan*); FOLFOX - folinian wapniowy (leukoworyna) + fluorouracyl + oksaliptyna (ang. *FOL=leucovorin calcium, F=fluorouracil, OX=oxaliptin*).

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Rak okrężnicy jest czwartym najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie. Rak odbytnicy znajduje się natomiast na 8 miejscu. Biorąc pod uwagę raka jelita grubego (rak okrężnicy i odbytnicy) - jest to trzeci najczęściej diagnozowany rodzaj raka na świecie, stanowiący 11% zdiagnozowanych nowotworów złośliwych (Rawla 2019). CRC to schorzenie siódmej dekady życia, rzadko występujące przed 40 rokiem życia (Więckowska 2015).

Rak jelita grubego jest najczęściej występującym nowotworem u mężczyzn w 5 krajach: Słowacji, Arabii Saudyjskiej, Jemenie, Singapurze i Brunei (GLOBOCAN 2020). CRC ok. 2-krotnie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (KRN 2013). 3-4 razy więcej zachorowań występuje w krajach rozwiniętych w porównaniu z krajami rozwijającymi się (Rawla 2019). Standaryzowana (światowa) względem wieku częstość występowania CRC (na 100 000 przypadków) wynosi 23,4 u mężczyzn oraz 16,2 u kobiet (u obu płci 19,5) - Rys. 1 (GLOBOCAN 2020).

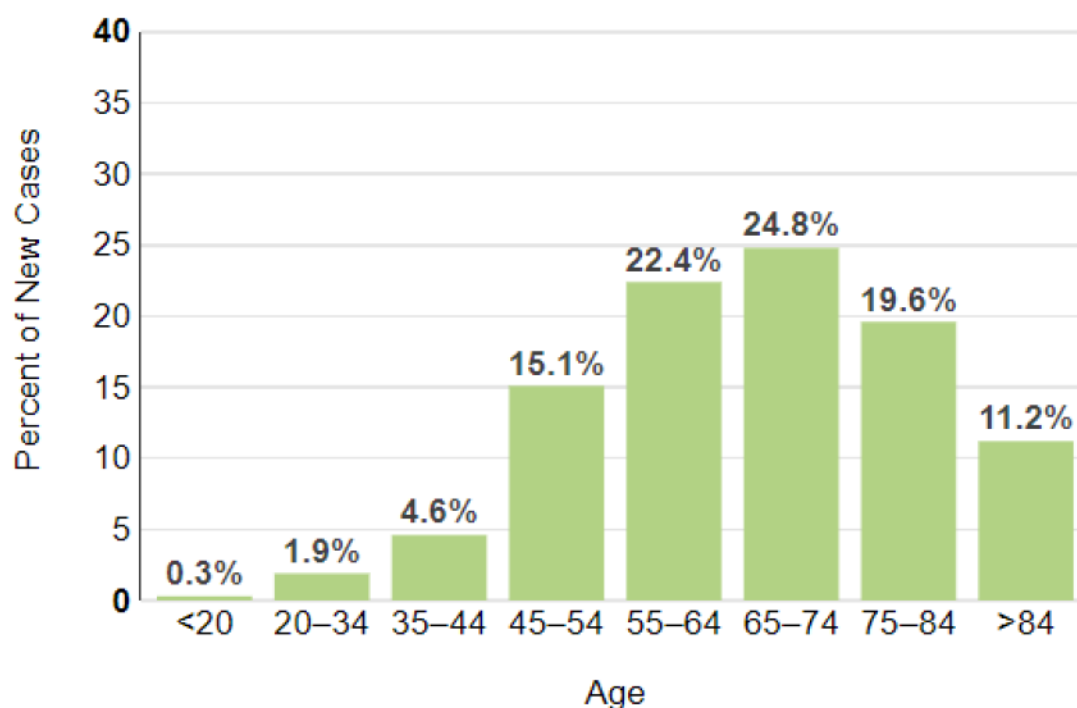
Rys. 1. Standaryzowana względem wieku częstość występowania CRC na świecie w 2020r. (GLOBOCAN 2020).



Uwzględniając wskaźnik rozwoju społecznego (HDI - ang. *human development index*) - częstość występowania CRC wynosi 30,1/100 000 u mężczyzn z krajów, charakteryzujących się wysokim HDI oraz 8,4/100 000 u mężczyzn, pochodzących z państw o niskiej wartości HDI. W analogicznych populacjach kobiet wskaźniki te wynoszą odpowiednio 20,9 oraz 5,9 (Rawla 2019). Zgodnie z danymi programu SEER, CRC stanowi 7,9% nowozdiagnozowanych

przypadków nowotworów złośliwych (w 2021 roku na CRC zdiagnozowano 149 500 osób). Jest on najczęściej diagnozowany u osób w wieku 65-74 lata (mediana: 67 lat) (patrz Rys. 2). Uwzględniając pochodzenie etniczne oraz podział na płeć, CRC najczęściej występuje u mężczyzn pochodzenia afroamerykańskiego (49,9/100 000 przypadków) i u kobiet etnicznie zaliczanych do Indian Amerykańskich/rdzennych mieszkańców Alaski (37,5/100 000 przypadków).

Rys. 2. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).



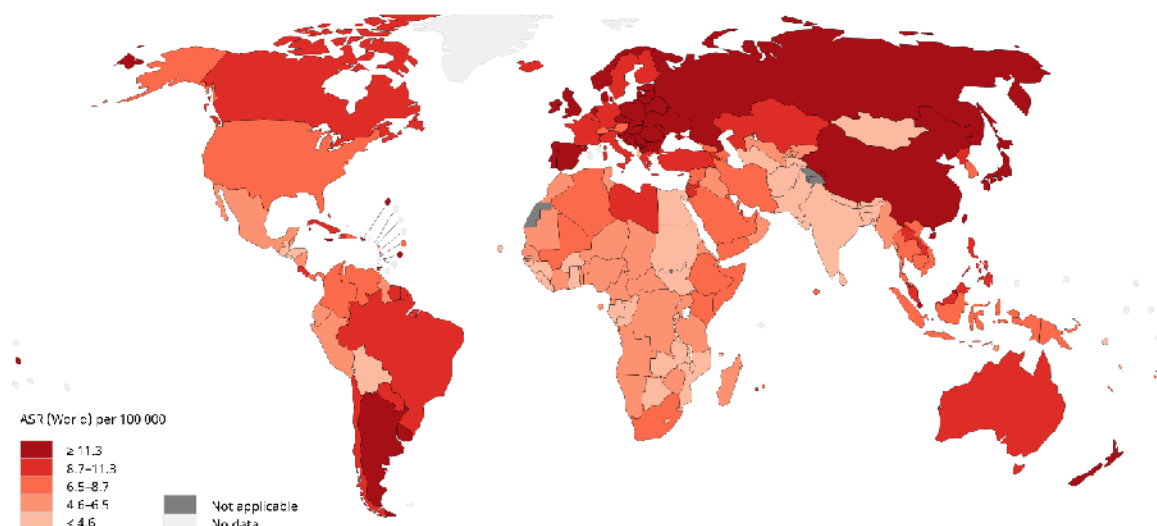
Największe ryzyko występowania CRC, jak wcześniej wspomniano, dotyczy krajów rozwiniętych. W przypadku raka okrężnicy największą częstość występowania notuje się w północnej i południowej Europie, północnej Ameryce oraz Australii/Nowej Zelandii. Rak odbytnicy najczęściej występuje natomiast we wschodniej Europie, północnej Ameryce, Australii/Nowej Zelandii oraz wschodniej Azji (Rawla 2019). Krajami z najwyższym wskaźnikiem częstości występowania CRC na 100 000 mieszkańców są Węgry (62,0) u mężczyzn i Norwegia (38,7) u kobiet. Najniższe współczynniki częstości występowania CRC w przypadku obu płci obserwowane są w krajach Afryki oraz południowej Azji (GLOBOCAN 2020).

CRC jest nowotworem charakteryzującym się najwyższym współczynnikiem umieralności u mężczyzn w 4 krajach: Arabii Saudyjskiej, Jemenie, Etiopii i Puerto Rico (GLOBOCAN 2020).

Najwyższy współczynnik umieralności na 100 000 mieszkańców obserwowany jest w Słowacji - 29,6 w populacji męskiej oraz 14,8 w populacji żeńskiej. Zestawienie wspomnianego współczynnika w poszczególnych krajach przedstawiono na Rys. 3 (GLOBOCAN 2020).

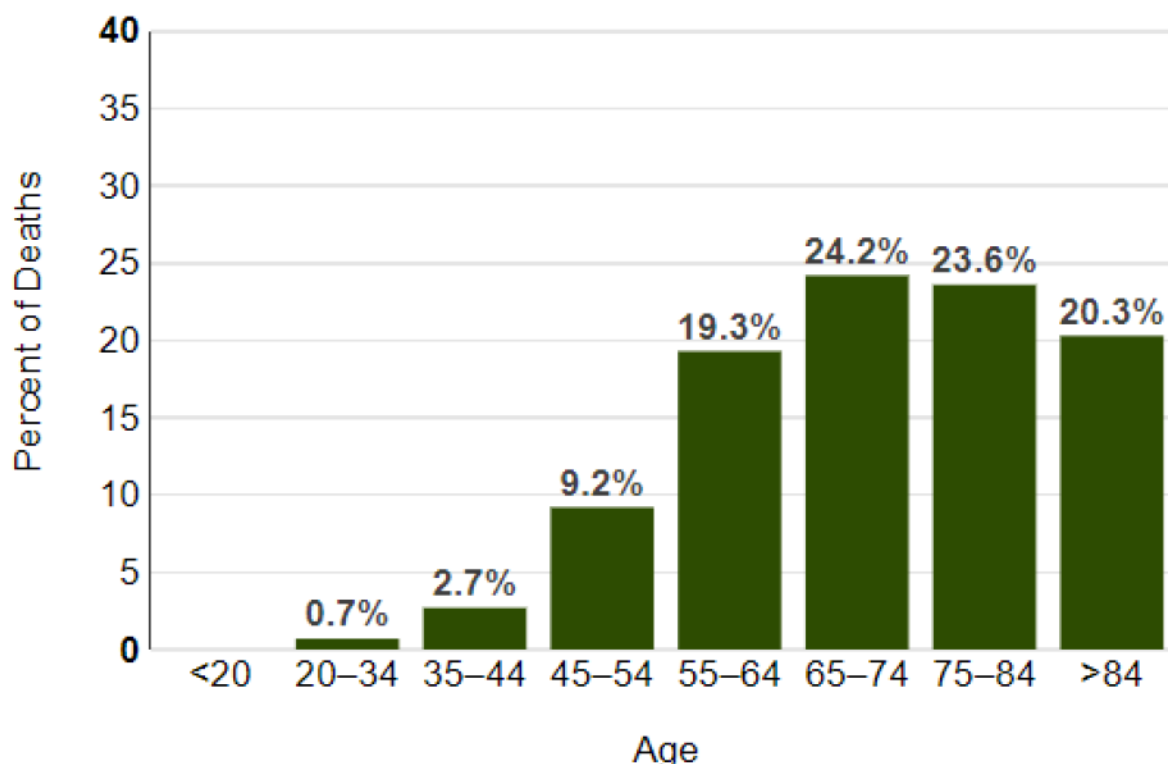


Rys. 3. Standaryzowana względem wieku umieralność na CRC w 2020r. (GLOBOCAN 2020).



Zgodnie z danymi SEER na 2021 rok, umarło 52 980 chorych na CRC, co stanowi 8,7% przypadków śmierci z powodu raka. Najczęściej umierają osoby w wieku 65-74 lat (mediana: 72 lata) (patrz Rys. 4). Uwzględniając podział na pochodzenie etniczne oraz płeć, umieralność z powodu CRC jest najwyższa u mężczyzn (22,1/100 000 przypadków) i u kobiet (14,4/100 000 przypadków) pochodzenia afroamerykańskiego (NIH).

Rys. 4. Wiek chorych w momencie śmierci na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH).

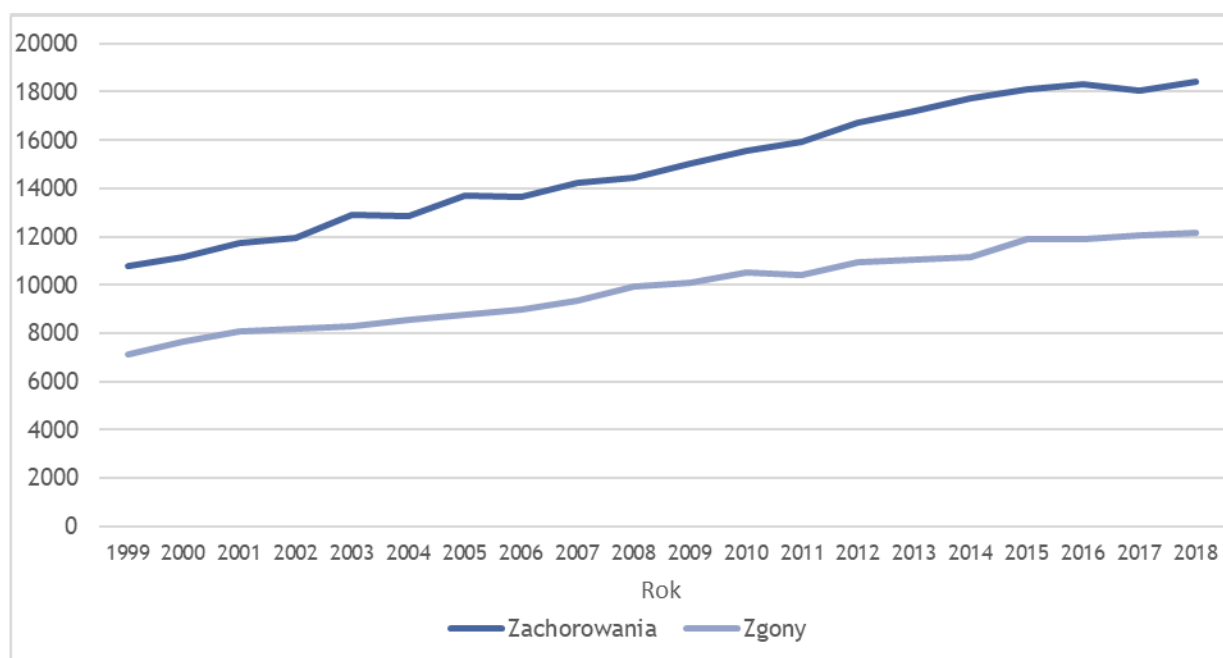


Uwzględniając status rozwojowy poszczególnych państw, szacuje się że umieralność w państwach o wysokim HDI wynosi 12,8/100 000 u mężczyzn oraz 5,7/100 000 mężczyzn w krajach o niskim wskaźniku HDI (odpowiednio 8,5 i 3,8 dla kobiet) (Rawla 2019).

W Polsce CRC zajmuje 2 miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. Zapadalność i umieralność na ten nowotwór nadal rosną. Rzadko występuje on przed 40 rokiem życia. Po przekroczeniu tej granicy ryzyko zachorowania zwiększa się i osiąga szczyt po 80 roku życia. Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn rak okrężnicy jest nieco częstszy niż rak odbytnicy (Szczeklik 2019).

Na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów zestawiono częstości zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego (C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego, C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego, C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy) w Polsce w latach 2014-2018 (KRN raporty), z uwzględnieniem podziału na płęć męską (Tab. 2) i żeńską (Tab. 3). Z przedstawionych danych wynika, że częstości zachorowań i zgonów na C18 i C19 wzrosły w 2018 roku, zarówno u kobiet jak i u mężczyzn. W przypadku C20, obydwa parametry utrzymują się na względnie stałym poziomie. Sumarycznie ilość zachorowań oraz zgonów z powodu raka jelita grubego (C18, C19, C20) systematycznie rośnie z roku na rok (Rys. 5) - od 1999 roku wzrosły o 70,4% (KRN raporty).

**Rys. 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).**



Biorąc pod uwagę dane dla lat 1999 - 2018, dotyczące liczby zachorowań i zgonów na raka jelita grubego w Polsce (Tab. 4), można wnioskować, że liczba zachorowań i zgonów z powodu CRC będzie stale rosta.

Tab. 2. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C18 - nowotwór złośliwy jelita grubego								
2014	5401	29,00	17,05	2,09	3957	21,25	11,95	1,35
2015	5742	30,86	17,72	2,18	4208	22,61	12,33	1,35
2016	5944	31,97	17,92	2,18	4232	22,76	12,08	1,31
2017	5832	31,37	17,27	2,11	4181	22,49	11,76	1,29
2018	5983	32,19	17,26	2,11	4195	22,57	11,32	1,22
C19 - nowotwór złośliwy zgięcia esiczo-odbytniczego								
2014	838	4,50	2,70	0,34	295	1,58	0,89	0,10
2015	856	4,60	2,68	0,35	346	1,86	1,03	0,12
2016	808	4,35	2,49	0,33	379	2,04	1,11	0,13
2017	827	4,45	2,44	0,31	443	2,38	1,24	0,13
2018	907	4,88	2,66	0,34	442	2,38	1,21	0,13
C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy								
2014	3622	19,45	11,61	1,46	2047	10,99	6,26	0,72
2015	3571	19,19	11,28	1,43	2144	11,52	6,42	0,74
2016	3584	19,28	11,08	1,42	2089	11,24	6,09	0,68
2017	3419	18,39	10,31	1,30	2161	11,63	6,14	0,70
2018	3557	19,14	10,53	1,32	2219	11,94	6,18	0,71

Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji kobiet (KRN raporty).

Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane	Zgony	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W)	Ryzyko skumulowane
C18								
2014	4938	24,86	11,20	1,37	3400	17,12	6,69	0,74
2015	5073	25,56	11,55	1,38	3547	17,87	6,69	0,72
2016	5119	25,81	11,35	1,36	3582	18,06	6,83	0,74
2017	5073	25,58	11,24	1,38	3573	18,01	6,63	0,73
2018	5029	25,36	10,78	1,28	3664	18,48	6,56	0,70
C19								
2014	618	3,11	1,50	0,19	194	0,98	0,39	0,05
2015	640	3,22	1,50	0,19	277	1,40	0,55	0,06
2016	617	3,11	1,47	0,18	254	1,28	0,49	0,05
2017	674	3,40	1,57	0,19	295	1,49	0,55	0,07
2018	665	3,35	1,55	0,19	276	1,39	0,52	0,06
C20								
2014	2325	11,71	5,52	0,68	1272	6,40	2,59	0,29
2015	2245	11,31	5,25	0,64	1374	6,92	2,73	0,31
2016	2239	11,29	5,13	0,63	1354	6,83	2,59	0,29
2017	2198	11,08	5,11	0,62	1377	6,94	2,58	0,29
2018	2264	11,42	5,12	0,62	1371	6,91	2,52	0,28

Tab. 4. Zachorowania i zgony na raka jelita grubego w Polsce w latach 1999-2018 (KRN Raporty).

Rok	Zachorowania	Zgony	Rok	Zachorowania	Zgony
1999	10798	7139,00	2009	15003	10103,00
2000	11129	7657,00	2010	15568	10508,00
2001	11750	8075,00	2011	15926	10394,00
2002	11968	8208,00	2012	16719	10949,00
2003	12917	8305,00	2013	17180	11052,00
2004	12876	8568,00	2014	17742	11165,00
2005	13700	8768,00	2015	18127	11896,00
2006	13624	8965,00	2016	18311	11890,00
2007	14244	9372,00	2017	18023	12030,00
2008	14442	9915,00	2018	18405	12167,00

Nowotwór złośliwy jelita grubego i odbytnicy wymieniany jest w mapie potrzeb zdrowotnych na lata 2021-2026 jako **jeden z 5 problemów zdrowotnych, najbardziej obciążających polskie społeczeństwo** (MPZ 2021).

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnej umieralności w populacji - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niepełnosprawności - YLD (ang. *Disability adjusted Life Years*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR). Zgodnie z danymi IHME na 2019 rok, w Polsce z powodu raka jelita grubego utracono 350 819 lat życia w zdrowiu (DALY), 9 981 lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD) oraz 340 839 lat życia z powodu przedwczesnej umieralności (YLL). Wartości YLL, YLD i DALY, związane z rakiem jelita grubego w Polsce w 2019 r. zestawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Obciążenie rakiem jelita grubego w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).

	YLL	YLD	DALY
ilość	340 838,74	9 980,55	350 819,3
wskaźnik (na 100 000 osób)	886,81	25,97	912,77
roczny przyrost (1990-2019)	1,74%	3,14%	1,77%

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w ramach programu lekowego (załącznik B.4.) - dotyczącego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20), w Polsce finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- w leczeniu pierwszego rzutu:
  - bewacyzumab - stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (potwierdzona obecność mutacji aktywującej genu KRAS lub NRAS w jednym z eksonów 2.,3. lub 4.);
  - cetuksymab - stosowany w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 i 4 obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E);
  - panitumumab - stosowany w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI z uwzględnieniem możliwości kontynuowania w monoterapii w sytuacji potwierdzenia obiektywnej odpowiedzi lub stabilizacji choroby (nieobecne mutacje w genach KRAS i NRAS (wykluczenie mutacji w eksonach 2, 3 i 4 obu genów) oraz nieobecna mutacja w genie BRAF V600E);
- w leczeniu drugiego rzutu:
  - bewacyzumab - stosowany w skojarzeniu z FOLFOX-4; nie może być stosowany w monoterapii w drugiej linii leczenia;
  - aflibercept - stosowany w skojarzeniu z FOLFIRI; nie może być stosowany w monoterapii;
- w leczeniu trzeciego rzutu:
  - cetuksymab - stosowany w monoterapii;
  - panitumumab - stosowany w monoterapii;
  - terapia skojarzona triflurydyną + typiracylem (która jest rekomendowana również w leczeniu czwartego rzutu).

W ramach katalogu chemioterapii w leczeniu raka jelita grubego (ICD-10: C18-C20) finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- etopozyd,
- fluorouracyl,

- ifosfamid,
- irynotekan,
- kapecytabina,
- karboplatyna,
- kwas folinowy: kwas l-folinowy, folinian wapniowy,
- analogi somatostatyny - lanreotyd, oktreatyd,
- oksaliplatyna,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- temozolomid (w przypadku rozpoznania nisko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego i progresji po pierwszej linii chemioterapii).

Spośród wyżej wymienionych substancji w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami zgodnie z wytycznymi klinicznymi zalecane jest stosowanie schematów z fluoropirymidyną (fluorouracyl z kwasem folinowym, kapecytabina; leki anty-EGFR nie powinny być kojarzone ze schematami zawierającymi kapecytabinę) i irynotekaniem lub oksaliplatyną; PTOK 2020).

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie pembrolizumabu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające ściśle zdefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja:

- dorośli chorzy z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania;

##### Interwencja:

- pembrolizumab w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda®) - opis dawkowania przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego.

##### Komparatory:

Komparator dla pembrolizumabu stanowi opieka standardowa (SoC), w której w skład w Polsce wchodzi FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, jednakże w ramach kryteriów włączenia do przeglądu spodziewając się różnic w standardowej opiece w badaniach klinicznych i w związku z tym braku badań odpowiadających w 100% praktyce klinicznej w Polsce, poszukiwano w ramach przeglądu badań z szeroko zdefiniowanym SoC (FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/CAPOX +/- cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab). W przypadku schematów refundowanych w Polsce wchodzących w skład SoC dawkowanie ich powinno być zgodne z programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w przypadku FOLFOX oznacza dowolny schemat dawkowania; Obwieszczenie MZ).

##### Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- przeżycie wolne od progresji choroby,
- przeżycie całkowite,
- odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.

W ramach oceny bezpieczeństwa:



- zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zakończone zgonem;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem (łącznie i poszczególne ZN);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (tj. związane z układem immunologicznym i reakcje związane z infuzją);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$ .

#### Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

Ponadto ze względu na brak odnalezienia badań porównujących stosowanie pembrolizumabu z panitumumabem (stosowanego w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX i FOLFIRI), poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych dla panitumumabu + FOLFOX/FOLFIRI umożliwiających porównanie pośrednie tego komparatora z pembrolizumabem (poprzez SoC zdefiniowany jak w badaniu KEYNOTE-177 dla pembrolizumabu).

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych (pierwsza linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego). Ponadto nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Poszukiwano **badania/opracowań wtórnych**, wykazujących cechy przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych (pierwsza linia leczenia przerzutowego raka jelita grubego), zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### **3.1.2 Kryteria wykluczenia**

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pembrolizumabem,
- badania, w których większość populacji stanowiła populacja inna niż kaukaska;
- brak publikacji pełnotekstowej;
- brak cech przeglądu systematycznego (m.in. brak informacji o przeszukiwanych bazach danych albo przeszukiwanie co najwyżej 1 danych);
- brak wydzielonych wyników uzyskanych w wyniku stosowania pembrolizumabu w analizowanej populacji.

Ponadto badania pierwotne RCT, dotyczące stosowania panitumumabu w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX lub FOLFIRI (dla którego nie odnaleziono bezpośredniego porównania z pembrolizumabem) wykluczano ze względu na brak wspólnego komparatora (ramię dotyczące opieki standardowej, we włączonym do niniejszej analizy badaniu pierwotnym, obejmowało chorych leczonych schematami FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/ i bewacyzumab - wyniki raportowano łącznie).

## 3.2 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Poza zapytaniami dotyczącymi leku (pembrolizumabu) i choroby (CRC) zastosowano zapytania mające na celu ograniczyć wyszukiwanie do pierwszej linii leczenia w związku z dużą ilością trafień. W przypadku bazy CRD zastosowano jedynie zapytanie „pembrolizumab” w związku z niewielką ilością trafień.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Ze względu na brak badań porównujących stosowanie pembrolizumabu z panitumumabem (stosowanego w skojarzeniu ze schematami chemioterapii FOLFOX i FOLFIRI), zaprojektowano odrębne strategie wyszukiwania celem odnalezienia randomizowanych kontrolowanych badań pierwotnych dla panitumumabu + FOLFOX/FOLFIRI umożliwiających porównanie pośrednie tego komparatora z pembrolizumabem (poprzez SoC). Zastosowane strategie przedstawiono w Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12 odpowiednio dla systemu baz danych

MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Ze względu na dużą ilość trafień, w bazach PubMed i EMBASE zastosowano dodatkowo ograniczenie do typu poszukiwanych badań (randomizowane badania kliniczne). Przeszukiwanie przeprowadzono również z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących punktów końcowych ani języka publikacji.

#### Strategie wyszukiwania badań dla interwencji

**Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 17.01.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	colorectal OR colon OR colonic OR rectum OR rectal OR bowel* OR intestine*	819 873
#2	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	4 768 848
#3	#1 AND #2	388 150
#4	CRC OR mCRC	52 544
#5	#3 OR #4	400 813
#6	Pembrolizumab OR Keytruda	6 657
#7	#5 AND #6	358
#8	first-line OR untreated OR naïve OR naive OR initial	1 940 032
#9	#7 AND #8	92

**Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 17.01.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	colorectal:ab,ti,kw OR colon:ab,ti,kw OR colonic:ab,ti,kw OR rectum:ab,ti,kw OR rectal:ab,ti,kw OR bowel*:ab,ti,kw OR intestin*:ab,ti,kw	1 219 884
#2	carcinoma*:ab,ti,kw OR cancer*:ab,ti,kw OR neoplas*:ab,ti,kw OR tumor*:ab,ti,kw OR tumour*:ab,ti,kw OR adenocarcinoma*:ab,ti,kw	4 791 302
#3	#1 AND #2	508 451
#4	CRC:ab,ti,kw OR mCRC:ab,ti,kw	70 811
#5	#3 OR #4	512 997
#6	pembrolizumab:ab,ti,kw,tn OR keytruda:ab,ti,kw,tn	14 362
#7	#5 AND #6	847
#8	'first line':ab,ti,kw OR untreated:ab,ti,kw OR naïve:ab,ti,kw OR naive:ab,ti,kw OR initial:ab,ti,kw	1 698 066
#9	#7 AND #8	186
#10	#9 AND [embase]/lim	182

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 17.01.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	colorectal OR colon OR colonic OR rectum OR rectal OR bowel* OR intestin*	76 890
#2	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	244 868
#3	#1 AND #2	32 498
#4	CRC OR mCRC	5 138
#5	#3 OR #4	33 266
#6	Pembrolizumab OR Keytruda	2 149
7	#5 AND #6	88
8	first-line OR untreated OR naïve OR naive OR initial	138 572
#9	#7 AND #8	39

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 17.01.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	pembrolizumab	21

#### Strategie wyszukiwania badań dla panitumumabu

**Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 17.01.2022 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	colorectal OR colon OR colonic OR rectum OR rectal OR bowel* OR intestin*	1 050 328
#2	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	4 768 848
#3	#1 AND #2	424 813
#4	CRC OR mCRC	52 544
#5	#3 OR #4	437 439
#6	panitumumab OR Vectibix	1 988
#7	#5 AND #6	1 448
#8	first-line OR untreated OR naïve OR naive OR initial	1 940 032
#9	#7 AND #8	440
#10	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 511 907
#11	#9 AND #10	149

Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 17.01.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	colorectal:ab,ti,kw OR colon:ab,ti,kw OR colonic:ab,ti,kw OR rectum:ab,ti,kw OR rectal:ab,ti,kw OR bowel*:ab,ti,kw OR intestin*:ab,ti,kw	1 219 884
#2	carcinoma*:ab,ti,kw OR cancer*:ab,ti,kw OR neoplas*:ab,ti,kw OR tumor*:ab,ti,kw OR tumour*:ab,ti,kw OR adenocarcinoma*:ab,ti,kw	4 791 302
#3	#1 AND #2	508 451
#4	CRC:ab,ti,kw OR mCRC:ab,ti,kw	70 811
#5	#3 OR #4	512 997
#6	panitumumab:ab,ti,kw,tn OR vectibix:ab,ti,kw,tn	4 456
#7	#5 AND #6	2 872
#8	'first line':ab,ti,kw OR untreated:ab,ti,kw OR naïve:ab,ti,kw OR naive:ab,ti,kw OR initial:ab,ti,kw	1 698 066
#9	#7 AND #8	800
#10	'randomized controlled trial':it OR 'controlled clinical trial':it OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 783 766
#11	#9 AND #10	291
#12	#11 AND [embase]/lim	288

Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 17.01.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	colorectal OR colon OR colonic OR rectum OR rectal OR bowel* OR intestin*	76 890
#2	carcinoma* OR cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR adenocarcinoma*	244 868
#3	#1 AND #2	32 498
#4	CRC OR mCRC	5 138
#5	#3 OR #4	33 266
#6	panitumumab OR Vectibix	750
#7	#5 AND #6	566
#8	first-line OR untreated OR naïve OR naive OR initial	138 572
#9	#7 AND #8	254

### 3.3 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (█). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

### 3.4 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla pembrolizumabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- bazy *An American Society of Clinical Oncology Journal* - <https://meetinglibrary.asco.org/> pod kątem jeszcze nieopublikowanych nowych doniesień wyników z KEYNOTE-177 (dostęp 21.01.2022 r.; włączono abstrakt Andre 2021 z wynikami końcowymi dla OS);
- rejestrów badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Ponadto w związku z brakiem odnalezienia badań porównujących pembrolizumab z panitumumabem w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI, przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych dla panitumumabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), patrz aneks 14.1.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.4 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (██████) przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (██████) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),

- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie+ dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.



## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z data odcięcia 17 stycznia 2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Pod uwagę brano publikacje jedynie w języku polskim lub angielskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.2.

Do dnia 17.01.2022 r. nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w porównaniu z innymi schematami leczenia, spełniających kryteria włączenia (patrz rozdz. 3.1).

Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 14.3.

### 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu vs SoC w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z wybranymi komparatorami wchodzącymi w skład SoC w Polsce poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych (dla interwencji) przedstawiono poniżej (Rys. 6).

**W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu, odnaleziono jedno badanie RCT (KEYNOTE-177), które porównuje bezpośrednio pembrolizumab z SoC (w którego skład w badaniu wchodziły FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/bewacyzumab).**

**Nie odnaleziono jednak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab.**

W celu porównania pośredniego z komparatorami FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab przeprowadzono przegląd systematyczny, korzystając z odpowiednio zaprojektowanej strategii wyszukiwania (patrz rozdział 3.2). Poszukiwano badań w docelowej populacji chorych (patrz kryteria włączenia do przeglądu rozdz. 3.1.1), tj. dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

**Nie odnaleziono opublikowanych randomizowanych badań pierwotnych, umożliwiających porównanie pośrednie pembrolizumabu i panitumumabu + FOLFOX/FOLFIRI, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia (tj. porównanie przez wspólny komparator – w odnalezionych badaniach komparatory były inne niż w badaniu KEYNOTE-177, np. zawierały tylko 1 element SoC, co uznano za zbyt dużą różnicę, aby przeprowadzić wiarygodne porównanie pośrednie).**

**Ostatecznie, do przeglądu systematycznego zakwalifikowano jedno badanie RCT:**

- **KEYNOTE-177 porównujące bezpośrednio stosowanie pembrolizumabu z SoC w populacji z rakiem jelita grubego z przerzutami z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, którzy nie przyjmowali wcześniejszego leczenia dedykowanego analizowanej chorobie.**

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych dla pembrolizumabu przedstawiono w rozdz. 4.1.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu przedstawiono w rozdz. 8.

Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych z zaawansowanym rakiem jelita grubego w porównaniu z SoC, spełniających kryteria włączenia.

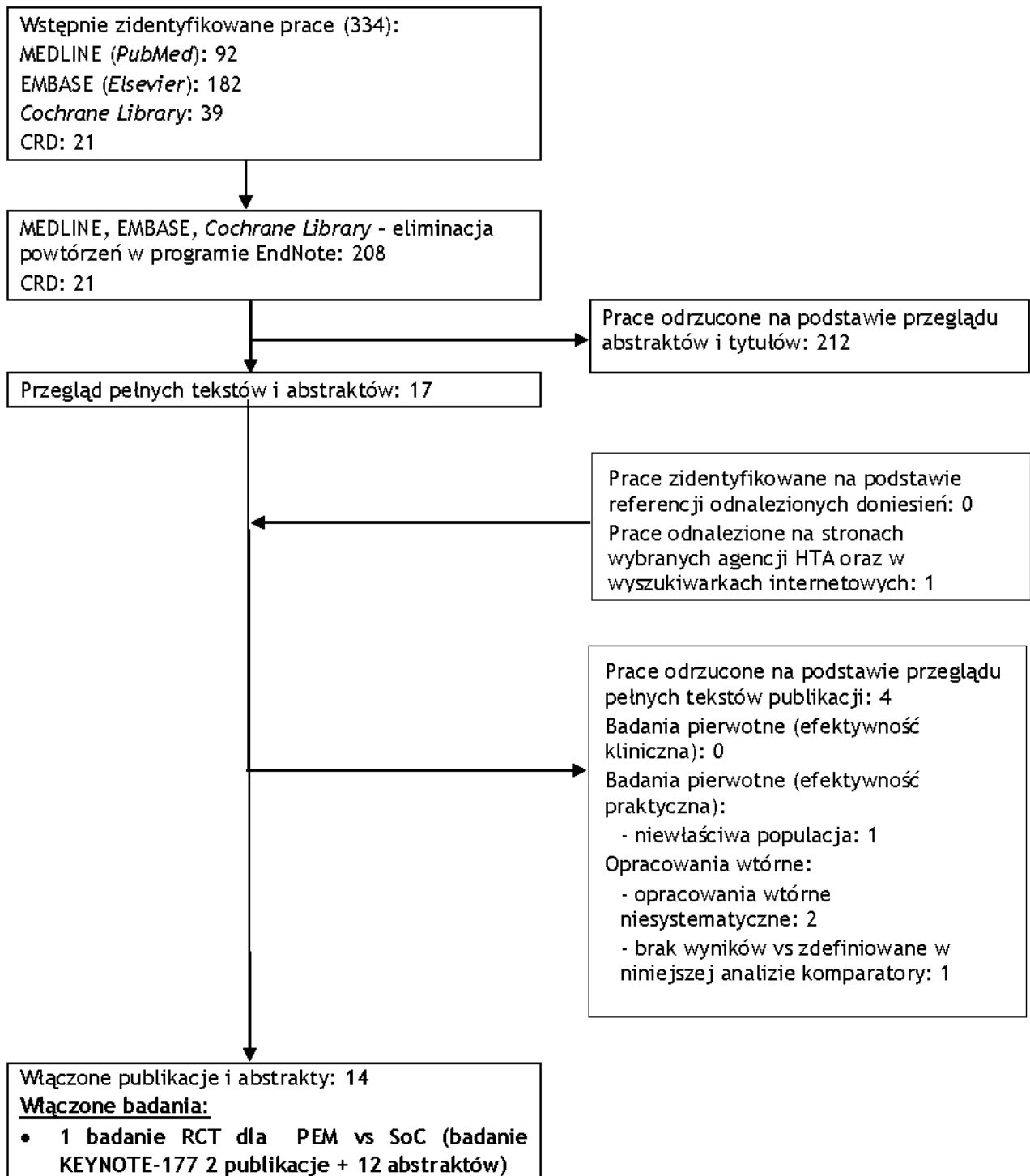
Dodatkowo do niniejszego opracowania - w ramach dowodów dodatkowych - włączono metaanalizę sieciową, udostępnioną przez Wnioskodawcę, która umożliwia porównanie pembrolizumabu ze schematem FOLFOX + panitumumab, przyjętym jako jeden z komparatorów dla rozważanej interwencji. ) Oparta jest ona na badaniach, w których komparator nie jest zdefiniowany jak w badaniu KEYNOTE-177 i stąd nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej do porównania pośredniego pembrolizumabu z panitumumabem.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

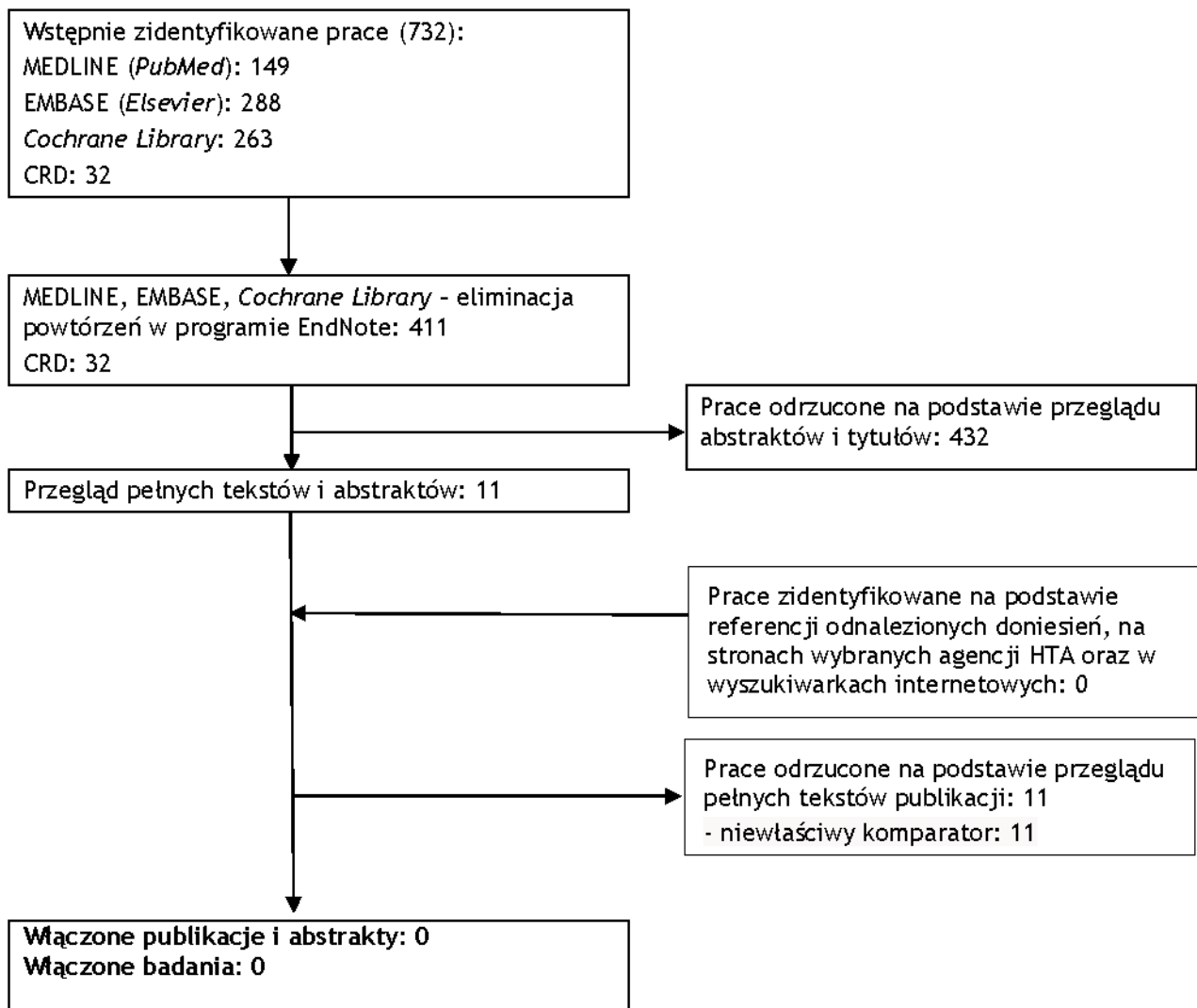
Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.2.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.3.

Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



Rys. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych RCT dla panitumumabu vs SoC (diagram QUOROM /PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią standardową (na którą składały się FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/bewacyzumab) w leczeniu I rzutu chorych z mCRC z MSI-H/dMMR.

Badanie KEYNOTE-177 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone bez zaślepienia.

Do badania KEYNOTE-177 włączono 307 pacjentów. Obecność statusu dMMR potwierdzono miejscowo przy pomocy analiz immunohistochemicznych białek, odpowiadających za regulację mechanizmów naprawy DNA o typie niedopasowania tj.: MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2. Brak ekspresji wymienionych protein świadczył o statusie dMMR. Obecność statusu MSI-H potwierdzono miejscowo przy pomocy łańcuchowej reakcji polimerazy, bazującej na analizie 3-5 mikrosatelitarnych *loci* komórek nowotworowych.

Pacjentów w badaniu KEYNOTE-177 randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia pembrolizumabu - PEM (N=153) lub ramienia chemioterapii (N=154), nazywanej opieką standardową - SoC.

Pembrolizumab był podawany w dawce 200 mg, aplikowanej dożylnie co 3 tygodnie.

Schemat chemioterapii był wybierany przez badacza 3 dni przed randomizacją. Chemioterapia była podawana co 2 tygodnie według następujących schematów:

- mFOLFOX6: oksaliplatyna (dawka: 85 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia w bolusie i 2400 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci ciągłej infuzji dożylnej przez 46-48h);
- mFOLFOX6 + bewacyzumab (dawka: 5 mg/kg mc. podawane dożylnie pierwszego dnia);
- mFOLFOX6 + cetuksymab (dawka: 400 mg/ mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 2h infuzji - przy pierwszym podaniu oraz w postaci 1h infuzji - raz w tygodniu);
- FOLFIRI: irynotekan (dawka: 180 mg/m<sup>2</sup> pc. podawany w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup> pc. podawany pierwszego dnia w bolusie oraz w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawanej w postaci ciągłej infuzji przez 46-48h);
- FOLFIRI + bewacyzumab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6);
- FOLFIRI + cetuksymab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6).

W przypadku progresji choroby (potwierdzonej przyjętymi kryteriami RECIST 1.1 oraz opinią niezależnych ekspertów, którzy nie byli świadomi przypisanego leczenia), pacjenci przydzieleni do grupy SoC mogli przejść do grupy PEM (w celu otrzymania max. 35 cykli leczenia) - efekt *cross over*.

Leczenie w badaniu kontynuowano do maksymalnie 35 terapii pembrolizumabem lub do progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, choroby lub decyzji lekarza lub pacjenta o wycofaniu się z badania.

Dla badania KEYNOTE-177 zaplanowano dwie analizy okresowe i analizę końcową. Pierwsza analiza okresowa (analiza okresowa przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego) została zaplanowana po wystąpieniu progresji choroby lub śmierci 162 pacjentów i 6 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta. Druga analiza okresowa (analiza końcowa przeżycia bez progresji i analiza okresowa przeżycia całkowitego) została zaplanowana po wystąpieniu progresji choroby lub śmierci 209 pacjentów lub 24 miesiące po randomizacji ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – badanie miałoby wtedy około 98% mocy do wykrycia HR 0,55 dla przeżycia wolnego od progresji w analizie typu *superiority* pembrolizumabu nad chemioterapią, przy jednostronnym poziomie alfa 1,25%. Końcowa analiza została zaplanowana po wystąpieniu 190 zgonów lub 12 mies. po drugiej analizie okresowej.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki drugiej analizy okresowej w oparciu o publikacje pełnotekstowe Andre 2020 i Andre 2021 (publikacja pełnotekstowa dedykowana PROs; data odcięcia w tych publikacjach to 19 luty 2020 r.). Wyniki uzupełniono o dane z nowszej daty odcięcia, 19 luty 2021 r. (t. 12 mies. po drugiej analizie okresowej), stanowiące analizę końcową OS (wyniki dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych).

Dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. mediana czasu trwania terapii wyniosła 11,1 mies (zakres 0,0-30,6 mies.) w grupie PEM i 5,7 mies. (zakres 0,1-39,6 mies.) w grupie SoC. 57 pacjentów z grupy pembrolizumabu ukończyło 35 cykli leczenia a 2 było w trakcie leczenia do tej daty. W ramieniu SoC 19 lutego 2020 r. leczonych w trakcie leczenia było 6 chorych (patrz rycia S1 w załączniku do publikacji Andre 2020).

W badaniu KEYNOTE-177 ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Spośród 153 chorych w grupie PEM oraz 143 w grupie SoC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanej interwencji, odpowiednio 152 i 142 osoby ukończyły co najmniej jedną ocenę HRQOL i zostały uwzględnione w analizie HRQOL (N=294). Wskaźniki ukończenia PROs na początku badania wynosiły 93% (EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) i 94% (EQ-5D-3L VAS i HUS) w obydwu grupach. Po 18 tygodniach 68% i 58% odpowiednio w grupie PEM i SoC we wszystkich analizowanych kwestionariuszach (Andre 2021; data odcięcia 19 luty 2020 r.).

Bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich pacjentów, poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanej interwencji.

Charakterystykę badania KEYNOTE-177 włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji (zakres)	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup*, N
Pembrolizumab vs Chemioterapia							
KEYNOTE-177	międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane, badanie kliniczne fazy III przeprowadzone bez zaślepienia	równoległe	192 ośrodki w 23 krajach	307 (w tym 153 w ramieniu PEM i 154 w ramieniu SoC)	32,4 (24,0-28,3) mies. dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. oraz 44,5 (36,0; 60,3) mies (PEM) i 44,4 (36,2; 58,6) (SoC) dla daty odcięcia 19 luty 2021 r.)***	chorzy z wcześniej nieleczonym mCRC z MSI-H/dMMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab* (153)</li> <li>• chemioterapia (SoC)** (154^)</li> </ul>

\*Pembrolizumab w dawce 200 mg, przyjmowanej co 3 tygodnie; \*\*Chemioterapia podawana co 2 tygodnie według następujących schematów: 1) mFOLFOX6: oksaliplatyna (dawka: 85 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. pierwszego dnia w bolusie i 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. w postaci ciągłej infuzji dożylniej przez kolejne 46-48h); 2) mFOLFOX6 + bewacyzumab (dawka: 5 mg/kg mc. podawane dożylnie pierwszego dnia); 3) mFOLFOX6 + cetuksymab (dawka: 400 mg/ mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 2h infuzji - przy pierwszym podaniu oraz w postaci 1h infuzji - raz w tygodniu); 4) FOLFIRI: irynotekan (dawka: 180 mg/m<sup>2</sup>pc. podawany w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawany pierwszego dnia w bolusie oraz w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawanej w postaci ciągłej infuzji przez kolejne 46-48h); 5) FOLFIRI + bewacyzumab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6); 6) FOLFIRI + cetuksymab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6); ^11 osób nie otrzymało analizowanych interwencji; \*\*\* wyniki z dłuższego okresu obserwacji (tj. dla daty odcięcia 19 luty 2021 r.) dostępne są jedynie w ramach doniesień konferencyjnych.

Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Pembrolizumab vs Chemioterapia						
KEYNOTE-177	Tak	Opisane	Merck Sharp and Dohme	Tak*	<i>Superiority</i> **	Tak**

\*skuteczność oceniano w populacji ITT, składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę analizowanej interwencji; \*\* zaplanowano dwie analizy okresowe i analizę końcową; pierwsza analiza okresowa (analiza okresowa przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego) została zaplanowana po wystąpieniu progresji choroby lub śmierci 162 pacjentów i 6 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta; obecna druga analiza okresowa (analiza końcowa przeżycia bez progresji i analiza okresowa przeżycia całkowitego) została zaplanowana po wystąpieniu progresji choroby lub śmierci 209 pacjentów lub 24 miesiące po randomizacji ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – badanie miałoby wtedy około 98% mocy do wykrycia HR 0,55 dla przeżycia wolnego od progresji w analizie typu *superiority* pembrolizumabu nad chemioterapią, przy jednostronnym poziomie alfa 1,25%; zaplanowana granica wartości p dla wyższości pembrolizumabu nad chemioterapią w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji wyniosła  $p = 0,0117$ ; końcowa analiza została zaplanowana po wystąpieniu 190 zgonów lub 12 mies. po drugiej analizie okresowej; końcowa analiza została zaplanowana po wystąpieniu 190 zgonów lub 12 mies. po drugiej analizie okresowej.



## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona oraz zgodnie ze skalą Cochrane. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 15.

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania KEYNOTE-177 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko jest nieznane ze względu na otwarty charakter badania. Warto zauważyć jednak, że w badaniu KEYNOTE-177 przeżycie wolne od progresji, progresję choroby, ogólną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano według kryteriów RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) przez niezależny komitet (zaślepiiony w odniesieniu do stosowanej terapii), stąd można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badania.

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	KEYNOTE-177	Komentarz (KEYNOTE-177)
Randomizacja	niskie	Właściwa randomizacja.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Ocena progresji choroby przeprowadzona przez komisję centralną, a ponadto Ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona z zastosowaniem zaślepienia.
Niekompletność wyników	niskie	Żaden z pacjentów nie został utracony z obserwacji.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

\* W badaniu KEYNOTE-177 przeżycie wolne od progresji, progresję choroby, ogólną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano według kryteriów RECIST przez niezależny komitet (zaślepiiony w odniesieniu do stosowanej terapii), stąd można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badania.

## 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE -177	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>• dorośli w wieku <math>\geq 18</math> roku życia (w momencie podpisania zgody);</li> <li>• lokalnie potwierdzone stadium IV CRC z dMMR lub MSI-H;</li> <li>• stopień sprawności (wg skali ECOG ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0 lub 1;</li> <li>• przewidywana długość życia co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• dostępna początkowa ocena choroby na podstawie kryteriów RECIST 1.1;</li> <li>• negatywny wynik testu ciążowego, wykonanego w ciągu 72h przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>• kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym zobowiązują się do stosowania odpowiednio zdefiniowanej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania - badanie rozpoczyna się przyjęciem pierwszej dawki analizowanego leku i trwa przez 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki w ramieniu chemioterapii oraz 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki w ramieniu pembrolizumabu (w zależności od tego co nastąpi później);</li> <li>• wykazanie ściśle określonych wartości zdefiniowanych parametrów, dotyczących funkcjonowania konkretnych organów (badania wykonywane 10 dni przed rozpoczęciem terapii).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie IV stadium CRC (chorzy mogli otrzymywać wcześniejszą chemioterapię adiuwantową, dedykowaną CRC, pod warunkiem jej zakończenia najpóźniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem niniejszego badania);</li> <li>• aktualne uczestnictwo i przyjmowanie leków w innym badaniu lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu z udziałem czynnika eksperymentalnego i przyjmowanie dedykowanych leków lub stosowanie wyrobu eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni od randomizacji;</li> <li>• obecność czynnej choroby układu autoimmunologicznego, która wymagała leczenia w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>• zdiagnozowany niedobór odporności lub otrzymywanie steroidoterapii lub inne formy leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed randomizacją;</li> <li>• chorzy, którzy otrzymywali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed randomizacją i nie wyzdrowieli (do stanu wyjściowego) z powodu zdarzeń niepożądanych, spowodowanych radioterapią. Chorzy, którzy otrzymywali paliatywną radioterapię do miejsc obwodowych (np. przerzuty do kości) mogą rozpocząć udział w badaniu przed upływem 4 tygodni, pod warunkiem ustąpienia wszystkich ciężkich działań niepożądanych;</li> <li>• chorzy z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i/lub rakowatością opon mózgowo-rdzeniowych. Chorzy z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem zapewnienia o braku progresji choroby (potwierdzonej wynikami rezonansu magnetycznego) co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki analizowanej interwencji oraz nie stosowali steroidów w celu leczenia przerzutów do mózgu od co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania. Wyjątek ten nie dotyczy chorych z rakowatością opon mózgowo-rdzeniowych, ponieważ ci pacjenci są wykluczeni z badania niezależnie od stabilności klinicznej;</li> <li>• osoby, które przeszły poważny zabieg chirurgiczny, otwartą biopsję lub mają znaczne obrażenia pourazowe w ciągu 28 dni przed randomizacją;</li> <li>• wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych (np. anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 itp.);</li> <li>• obecność innego nowotworu złośliwego, który ulega progresji lub wymaga aktywnego leczenia. Wyjątki obejmują nieczerniakowego raka skóry, który został</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p data-bbox="1055 233 2047 293">poddany terapii, potencjalnie prowadzącej do wyleczenia, oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>;</p> <ul data-bbox="1055 296 2047 946" style="list-style-type: none"><li data-bbox="1055 296 2047 357">• osoby, które otrzymały żywą szczepionkę w ciągu 30 dni od planowego rozpoczęcia terapii;</li><li data-bbox="1055 360 2047 517">• stwierdzenie przez badacza wystąpienia (aktualnie bądź w przeszłości) warunków, terapii lub nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, które mogłyby zakłócić (bądź zakłócać przez czas trwania analizowanej terapii) wyniki badania lub orzeczenie przez badacza, że udział w badaniu nie leży w najlepszym interesie uczestnika;</li><li data-bbox="1055 520 2047 580">• wcześniejsze infekcje wirusem HIV, obecne przewlekłe lub ciężkie zapalenie wątroby typu B lub typu C;</li><li data-bbox="1055 584 2047 644">• obecna lub przebyta śródmiąższowa choroba płuc lub aktywne, nieinfekcyjne zapalenie płuc;</li><li data-bbox="1055 647 2047 676">• obecność aktywnej infekcji, wymagającej terapii systemowej;</li><li data-bbox="1055 679 2047 740">• obecność zaburzeń psychiatrycznych lub zespołów uzależnieniowych, które mogłyby interferować z wymaganiami badania;</li><li data-bbox="1055 743 2047 772">• ciąża lub karmienie piersią;</li><li data-bbox="1055 775 2047 946">• pacjent spodziewa się poczęcia lub splodzenia dzieci w ciągu przewidywanego czasu trwania badania, począwszy od wizyty preselekcyjnej przez 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia standardowego lub przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.</li></ul>

## 4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie KEYNOTE-177 dotyczyło porównania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii z chemioterapią standardową (na którą składały się FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/bewacyzumab) w leczeniu I rzutu chorych z mCRC z MSI-H/dMMR.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z przerzutowym CRC z MSI-H/dMMR, którzy mogli zostać poddani ocenie zaawansowania choroby na podstawie kryteriów RECIST 1.1 oraz radiologicznej ocenie odpowiedzi na leczenie. Pacjentów randomizowano odpowiednio do grupy pembrolizumabu oraz chemioterapii, dobranej przez badacza na 3 dni przed randomizacją.

Mediana (zakres) wieku w badaniu KEYNOTE-177 wynosiła 63 (zakres 24-93) lata. 209 (68%) chorych miało raka prawej strony okrężnicy, 153 (50%) chorych było nowozdiagnozowanych na CRC, 77 (25%) chorych miało raka z mutacją BRAF<sup>V600E</sup>.

Proces randomizacji w badaniu KEYNOTE-177 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-177.

	PEM (N= 153)	SoC* (N= 154)
Mediana wieku (zakres), lata	63,0 (24-93)	62,5 (26-90)
Wiek ≥65 lat, n (%)	73 (48)	71 (46)
Płeć męska, n (%)	71 (46)	82 (53)
stopień sprawności w skali ECOG = 0, n (%)**	75 (49)	84 (55)
MSI-H <sup>^</sup> , n (%)	153 (100)	153 (99)
Region, n (%)		
Azja	22 (14)	26 (17)
Europa Zachodnia lub Ameryka Północna	109 (71)	113 (73)
Pozostałe regiony świata	22 (14)	15 (10)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)		
Prawa strona	102 (67)	107 (69)
Lewa strona	46 (30)	42 (27)
Inna strona lub lokalizacja nieznana <sup>^^</sup>	5 (3)	5 (3)
Stadium, n (%)		
nowotwór metachroniczny <sup>^^^</sup>	80 (52)	74 (48)
Nowozdiagnozowani z chorobą przerzutową	73 (48)	80 (52)
Wcześniejsza terapia systemowa, n (%)		
Adjuwantowa	33 (22)	37 (24)

	PEM (N= 153)	SoC* (N= 154)
Neoadjuwantowa +/- systemowa terapia adjuwantowa	5 (3)	8 (5)
Brak	115 (75)	109 (71)
<b>Mutacje, n (%)</b>		
BRAF, KRAS, NRAS (wszystkie typu dzikiego)	34 (22)	35 (23)
KRAS lub NRAS	33 (22)	41 (27) <sup>â</sup>
BRAF <sup>V600E</sup>	34 (22)	43 (28) <sup>â</sup>
Brak możliwości oceny pod kątem obecności mutacji BRAF, KRAS lub NRAS <sup>ââ</sup>	52 (34)	38 (25)

\*11 pacjentów otrzymywało mFOLFOX6 (5-FU, oksaliplatyna, leukoworyna), 64 otrzymywało mFOLFOX6 + bewacyzumab, 5 otrzymywało mFOLFOX6 + cetuksymab, 16 otrzymywało FOLFIRI (5-FU, irynotekan, leukoworyna), 36 otrzymywało FOLFIRI + bewacyzumab i 11 otrzymywało FOLFIRI + cetuksymab; \*\*uzyskanie wyniku 0 w skali ECOG oznacza prawidłową sprawność; ^obecność MSI-H była oceniana lokalnie za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy lub testu immunohistochemicznego; ^^lokalizacja guza zostawała uznana jako „inna strona” kiedy guzy pierwotne były zlokalizowane na obydwu stronach; ^^wtórny CRC, występujący co najmniej 6 miesięcy po nowotworze pierwotnym; <sup>â</sup>3 pacjentów, którzy mieli jednocześnie mutacje BRAF<sup>V600E</sup> i KRAS lub NRAS zostali wykluczeni; <sup>ââ</sup>obejmuje również brak mutacji BRAF, KRAS lub NRAS, przypadek kiedy niemożliwe było zidentyfikowanie co najmniej jednej mutacji oraz sytuację kiedy mutacja BRAF była inna niż BRAF<sup>V600E</sup>.

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-177 włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-177	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• drugorzędowe punkty końcowe – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall Response Rate</i>, ORR; tj. całkowita lub częściowa) i punkty oceny bezpieczeństwa;</li> <li>• dodatkowe punkty końcowe: czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie oraz odsetek chorych z odpowiedzią <math>\geq 24</math> mies.; wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.</li> </ul>

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania/leczenia

W momencie daty odcięcia z publikacji pełnotekstowej (19 lutego 2020 r.) 2 (1% ze 153, którzy otrzymali leczenie PEM) chorych w grupie pembrolizumabu i 6 (4% ze 143, którzy otrzymali leczenie SoC) kontynuowało otrzymywanie przypisanego leczenia (Andre 2020; patrz tabela

poniżej). Jednocześnie 57 chorych w ramieniu PEM i 0 chorych w ramieniu SoC ukończyło leczenie do wspomnianej daty odcięcia.

Istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych przerwał leczenie w grupie pembrolizumabu w porównaniu z grupą opieki standardowej (61% vs 96%, OR=0,07 [95%CI: 0,03; 0,17], p<0,00001; RD=-0,34 [95%CI: -0,43; -0,26], p<0,0001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na).

Głównym powodem przerwania leczenia była progresja choroby (33% leczonych w grupie pembrolizumabu i 60% leczonych w grupie kontrolnej).

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu KEYNOTE-177.

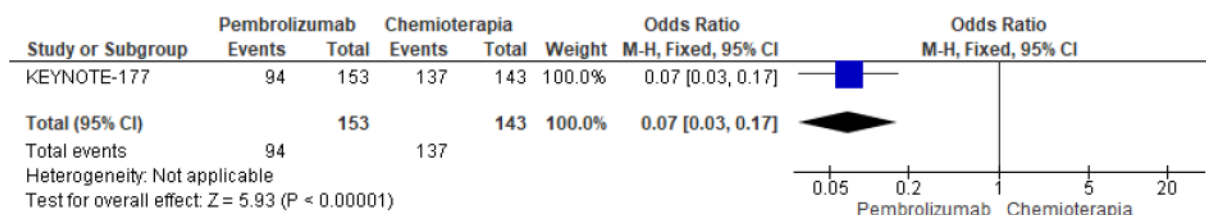
Badanie	Populacja ITT randomizowani/leczeni, N	Przerwanie leczenia/ukończenie leczenia/w trakcie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)					
			Progresja choroby	Zdarzenia niepożądane	Progresja kliniczna	całkowita odpowiedź	Wycofanie zgody	Inne
KEYNOTE-177 - mediana czasu obserwacji 32,4 (24,0-48,3) miesięcy*								
PEM	153/153	94 (61)/57 (37)/2 (1)	50 (33)	22 (14)	9 (6)	9 (6)	1 (1)	3 (2)
SoC	154/143	137 (96)/0 (0)/6 (4)	86 (60)	17 (12)	6 (4)	4 (3)	11 (8)	13 (9)

\* data odcięcia 19 lutego 2020 r. (brak danych z doniesień konferencyjnych dla daty odcięcia 19 lutego 2021 r.).

Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC.

Badanie	ni/(%)/nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH
KEYNOTE-177	94 (61)/137(96)	153/143	0,07 [0,03; 0,17]	<0,00001	-0,34 [-0,43; -0,26]	<0,00001	na

Rys. 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-177 (OR).



Rys. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-177 (RD).



## 4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych, przeszukiwano listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu).

Podczas przeszukiwania korzystano ze słowa kluczowego „pembrolizumab”, a wyniki ograniczono poprzez użycie filtra dla badań zakończonych – otrzymano 215 wyników w bazie ClinicalTrials.gov (data odcięcia 18.01.2022 r.), z których żadne nie spełniało kryteriów włączenia dla analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 3.1). Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie z wykorzystaniem słowa kluczowego „pembrolizumab” oraz rodzaju choroby „colorectal cancer” - nie zastosowano filtra dla badań zakończonych. W wyniku tego przeszukiwania otrzymano 107 wyników w rejestrze [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), z czego jedno badanie spełniało kryteria włączenia i zostało już włączone do niniejszego raportu w postaci publikacji pełnotekstowej - badanie KEYNOTE-177.

Rejestr [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) przeszukiwano, uwzględniając chorobę oraz analizowaną interwencję (pembrolizumab). Otrzymano 27 wyników (bez filtra dla badań zakończonych), spośród których było badanie KEYNOTE-177, włączone do niniejszej analizy.

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) - data ostatniego przeszukania: 18.01.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
NCT02563002	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177)	Badanie KEYNOTE-177, włączone do niniejszego opracowania

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na [Clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) - data ostatniego przeszukania: 18.01.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
<b>Badania włączone do przeglądu</b>		
2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177)	Badanie KEYNOTE-177, włączone do niniejszego opracowania

## 5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie pembrolizumabu oraz FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymabu i FOLFIRI + bewacyzumabu w populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR - badanie KEYNOTE-177.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu ze schematem FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab w populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR.

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie;
- odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq 24$  mies.;
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.

Skuteczność stosowania pembrolizumabu vs opieka standardowa w badaniu KEYNOTE-177 oceniano w populacji ITT, złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Wyniki przedstawiono dla drugiej analizy okresowej (analiza końcowa dla PFS, ale nie dla OS) w oparciu o publikacje Andre 2020 i Andre 2021 (data odcięcia 19 luty 2020 r., mediana czasu obserwacji 32,4 mies.) oraz dla analizy końcowej badania KEYNOTE-177 (data odcięcia 19 luty 2021 r., mediana czasu obserwacji 44,5 mies. w ramieniu PEM i 44,4 mies. w ramieniu SoC) w oparciu o doniesienie konferencyjne Andre 2021 (analiza końcowa OS oraz zaktualizowane wyniki PFS, ORR, CR, PR).

Wykresy typu *forest plot* dla pierwszorzędowych (PFS) i drugorzędowych punktów końcowych (OS i ORR) przedstawiono w poniższych rozdziałach, a dla pozostałych punktów końcowych w załączniku (patrz rozdz. 14.5).



Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu KEYNOTE-177 (data odcięcia 19 luty 2020 r.).

Punkt końcowy		PEM (N=153)	SoC (N=154)
<b>Przeżycie wolne od progresji choroby</b>			
PFS - pierwszorzędowy punkt końcowy <sup>#</sup>	mediana [95%CI], mies.	16,5 [5,4; 32,4]	8,2 [6,1; 10,2]
	HR dla PEM vs SoC	HR=0,60 [95%CI: 0,45; 0,80], p=0,0002	
Odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 12. mies. (PFS12), n (%)		85 <sup>^</sup> (55)	57 <sup>^</sup> (37)
Odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 24. mies. (PFS24), n (%)		74 <sup>^</sup> (48)	29 <sup>^</sup> (19)
PFS - pierwszorzędowy punkt końcowy - data odcięcia 19 luty 2021 r.	mediana [95%CI], mies.	16,5	8,2
	HR dla PEM vs SoC	HR=0,59 [95%CI: 0,45; 0,79]	
<b>Przeżycie całkowite</b>			
Liczba zgonów (tj. dane niedojrzale dla OS), n (%)		56 (37)	69 (45)
Mediana [95%CI] OS, mies. - data odcięcia 19 luty 2021 r. (dane końcowe dla OS) <sup>^^^</sup>		HR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,03], p=0,0359*	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>			
ORR, n (%)**		67 (44)	51 (33)
Najlepsza odpowiedź (ang. <i>best overall response</i> ) <sup>###</sup>			
CR, n (%)		17 (11)	6 (4)
PR, n (%)		50 (33)	45 (29)
SD, n (%)		32 (21)	65 (42)
PD, n (%)		45(29)	19 (12)
Mediana [95%CI] czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, mies.		2,2 [1,8; 18,8]	2,1 [1,7; 24,9]
Mediana [95%CI] czasu trwania odpowiedzi na leczenie, mies. <sup>^^</sup>		NR [2,3+; 41,4+]	10,6 [2,8; 37,5+]
Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie $\geq$ 24 mies, n (%) <sup>^^</sup>		56/67 <sup>***</sup> (83)	18/51 <sup>***</sup> (35)
ORR, n (%) - data odcięcia 19 luty 2021 r.		69 (45)	51 (33)
Najlepsza odpowiedź - data odcięcia 19 luty 2021 r.			
CR, n (%)		20 (13)	6 (4)
PR, n (%)		49 (32)	45 (29)

CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR - całkowita odpowiedź na leczenie; NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*); ORR - ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie; OS - przeżycie całkowite; PD - progresja choroby; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - choroba stabilna.

\* Dane dla daty odcięcia 19 luty 2021 r.; \*\* ogólną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową; mianownikami wartości procentowych są pacjenci w populacji ITT; \*\*\* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych w populacji chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie; ^obliczono na podstawie podanych wartości procentowych; ^^ do obliczenia czasu trwania odpowiedzi na leczenie zastosowano metodę Kaplana-Meiera dla danych cenzurowanych; znak „+” wskazuje na brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny; ^^^ analiza wrażliwości według modelu RPSFTM (ang. *rank-preserving structure failure time model*) i IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighting*) wykazała, że HR dla OS wyniósł odpowiednio 0,66 [95%CI: 0,42-1,04] i 0,77 [95%CI: 0,44-1,38]; # ograniczony średni czas przeżycia (ang. *restricted mean survival time*, RMST) dla PFS po 24 mies. wyniósł 13,7 [95% CI: 12,0; 15,4] mies. w grupie PEM i 10,8 [95% CI: 9,4; 12,2] mies. w grupie SoC; ## brak możliwości oceny odpowiedzi lub nie została zgłoszona u 9 (6%) w ramieniu PEM i 19 (12%) w ramieniu SoC.

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu KEYNOTE-177 - PROs.

Punkt końcowy	PEM (N=151)	SoC (N=141)
Zmiana wg LSM w tyg. 18 w odniesieniu do wartości początkowych		
EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, średnia [95%CI]	3,33 [-0,05; 6,72]	-5,63 [-9,32; 1,94]
EQ-5D-3L VAS, średnia [95%CI]	4,50 [1,16; 7,83]	-2,88 [-6,46; 0,69]
EQ-5D-3L HUS, średnia [95%CI]	0,04 [0,00; 0,08]	-0,01 [-0,05; 0,02]
EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (ocena w tyg. 18.)		
poprawa stanu zdrowia, n (%)	49 (33)	21 (15)
stabilny stan zdrowia, n (%)	66 (44)	68 (48)
pogorszenie stanu zdrowia, n (%)	36 (24)	52 (37)
Czas do pogorszenia się stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 (PEM vs SoC), HR [95%CI] w następujących domenach:		
ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QOL)	0,61 [0,38; 0,98], p=0,019	
funkcjonowanie w sferze fizycznej (PF)	0,50 [0,32; 0,81], p=0,0016	
funkcjonowanie w sferze społecznej (SF)	0,53 [0,32; 0,87], p=0,0050	
zmęczenie	0,48 [0,33; 0,69], p<0,0001	
nietrzymanie moczu	0,43 [0,14; 1,31], p=ns	

GHS/QOL- ogólny stan zdrowia/jakość życia (ang. *global health status/quality of life*); HUS - użyteczności stanów zdrowia (ang. *health utility score*); LSM - metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*); VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*).

## 5.1 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu.

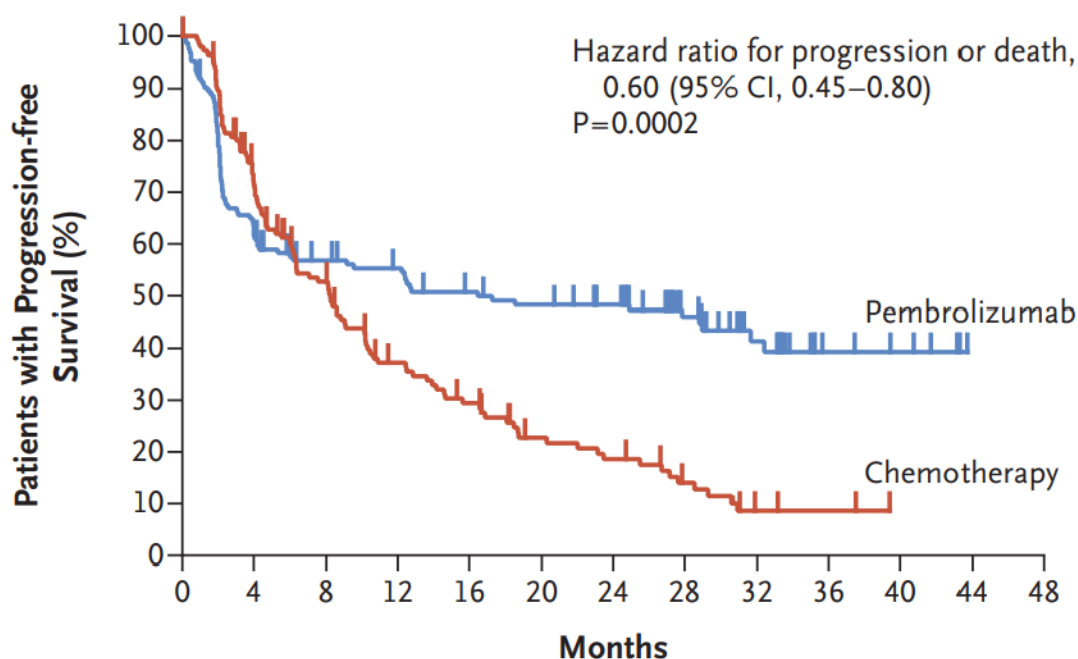
## 5.1.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (tj. pierwszorzędowy punkt końcowy badania KEYNOTE-177) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 luty 2020 r., analiza końcowa dla PFS) wyniosła 16,5 [95%CI: 5,4; 32,4] mies. w ramieniu pembrolizumabu oraz 8,2 [95%CI: 6,1; 10,2] mies. w ramieniu opieki standardowej. Stosowanie PEM vs SoC związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 40% (HR=0,60 [95%CI: 0,45; 0,80], p=0,0002; spełnione zostały zdefiniowane pierwotnie kryteria istotności statystycznej i wyższości PEM vs SoC dla tego punktu końcowego - p co najwyżej równy 0,0117).

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji początkowo znajdują się w zbliżonym położeniu. Oddzielają się w ok. 6 miesiącu - krzywa dotycząca pembrolizumabu znacząco się spłaszcza w porównaniu z krzywą dotyczącą standardowej opieki, co utrzymuje się w czasie (patrz wykres poniżej).

Ponieważ naruszono założenie proporcjonalności ryzyk (hazardów), przeprowadzono analizę ograniczonego średniego czasu przeżycia (RMST). Szacowany ograniczony średni czas przeżycia dla PFS po 24 mies. wyniósł 13,7 [95% CI: 12,0; 15,4] mies. w grupie PEM i 10,8 [95% CI: 9,4; 12,2] mies. w grupie SoC.

Rys. 10. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; KEYNOTE-177).

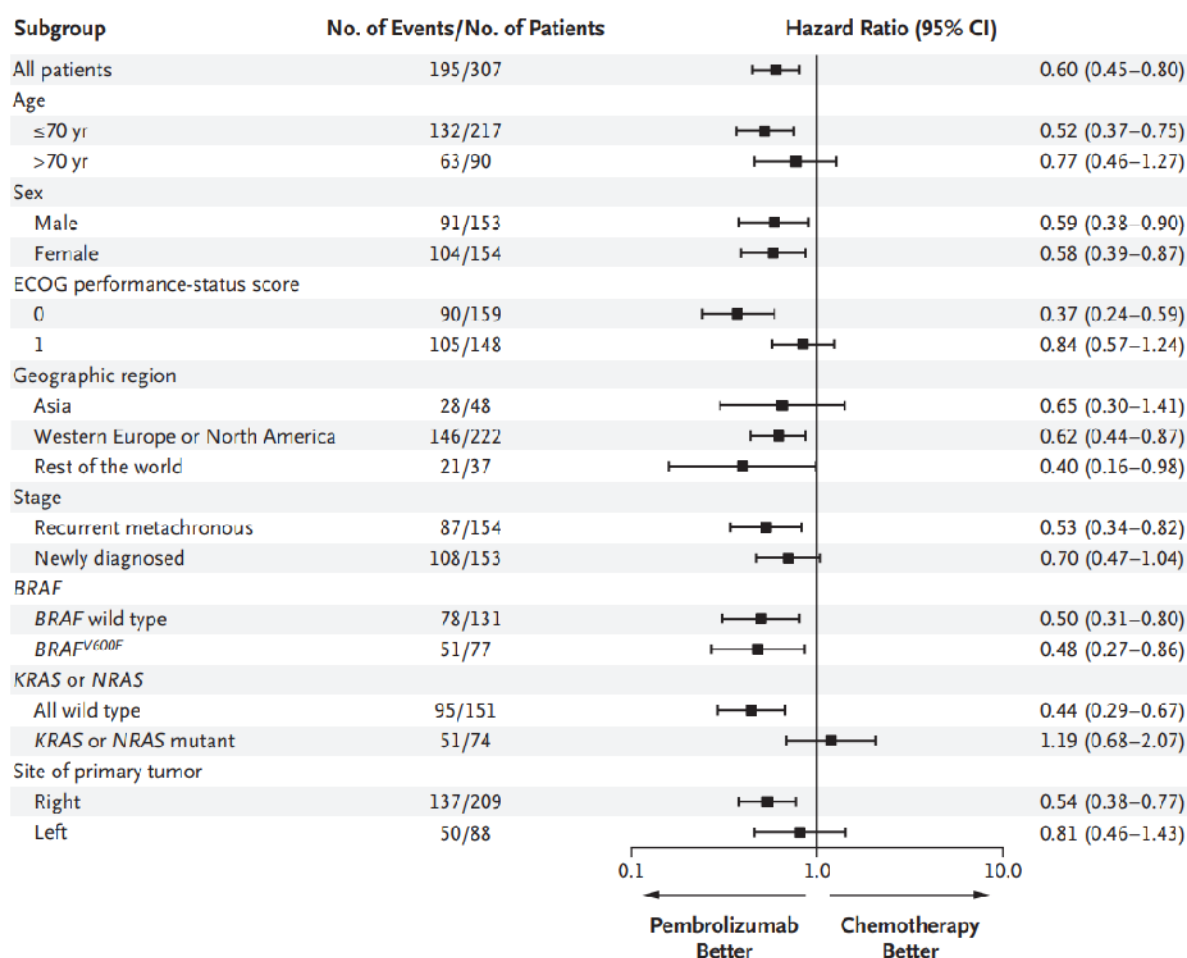


### No. at Risk

Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
Chemotherapy	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji w podgrupach zdefiniowanych zgodnie z charakterystyką wyjściową. **Korzyści pembrolizumabu dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były konsekwentnie obserwowane w większości podgrup pacjentów.**

Rys. 11. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach.



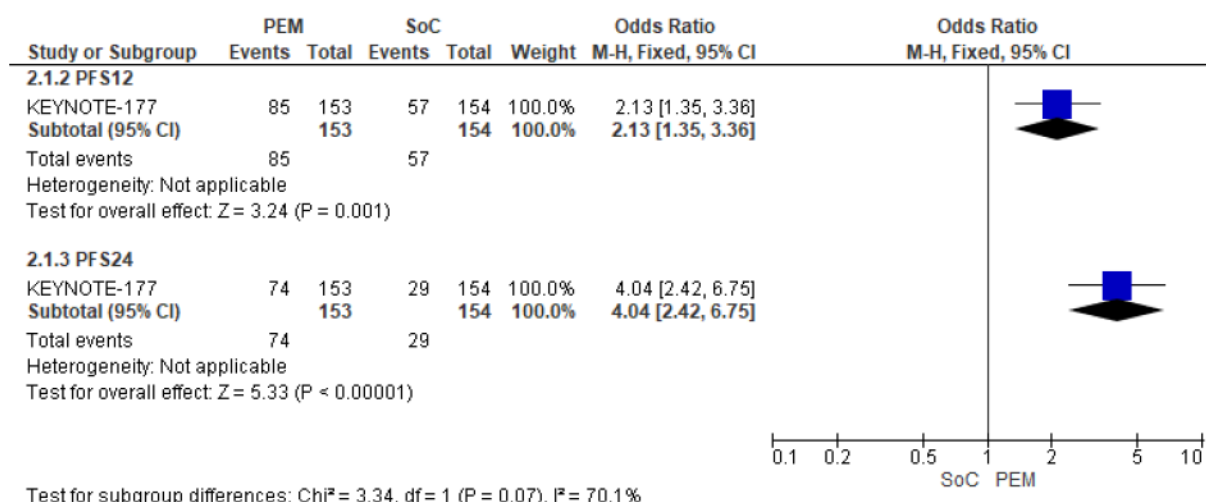
Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu w 12 i 24 mies. terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC (odpowiednio: 55,3% vs 37,3%, OR=2,13 [95% CI: 1,35; 3,36], p=0,001, RD=0,19 [95% CI: 0,08; 0,30], p=0,0009, NNT<sub>12 mies.</sub>=6 [95% CI: 4; 14] i 48,3% vs 18,6%, OR=4,04 [95% CI: 2,42; 6,75], p<0,00001, RD=0,30 [95% CI: 0,19; 0,40], p<0,00001, NNT<sub>24 mies.</sub>=4 [95% CI: 3; 6]).

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu w 12 i 24 mies. terapii.

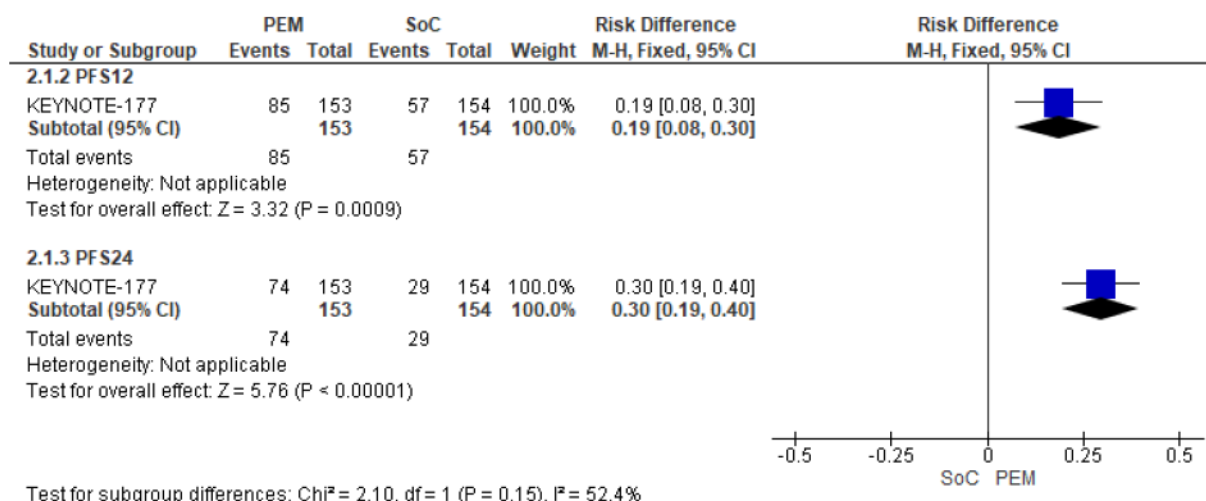
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
PFS12	85 (55) / 57 (37)	153 / 154	2,13 [1,35; 3,36]	0,001	0,19 [0,08; 0,30]	0,0009	6 [4; 14]
PFS24	74 (48) / 29 (19)	153 / 154	4,04 [2,42; 6,75]	<0,00001	0,30 [0,19; 0,40]	<0,00001	4 [3; 6]

PFS12 - odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 12. mies.; PFS24 - odsetek chorych bez progresji lub zgonu w 24. mies.

Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu (OR).



Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu (RD).



## 5.1.2 Data odcięcia 19 luty 2021

PEM w porównaniu z SoC spełniło wcześniej określone kryteria wyższości PFS – w drugiej analizie okresowej (patrz rozdz. 5.1.1). W przypadku daty odcięcia dla analizy końcowej pod kątem OS **mediana PFS wyniosła 16,5 miesiąca w porównaniu z 8,2 miesiąca (HR=0,59 [95%CI: 0,45; 0,79])**, ale nie była formalnie testowana zgodnie z planem analizy.

## 5.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

### 5.2.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe (dojrzałość dowodów wyniosła 66% - raportowano 125 zgonów ze 190 wymaganych do analizy końcowej) w momencie analizy

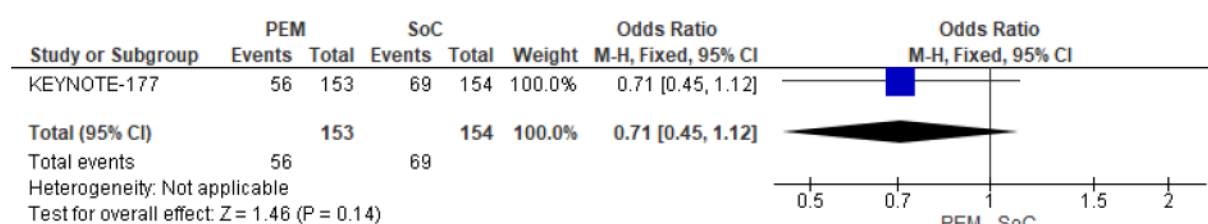
przeprowadzonej w ramach publikacji pełnotekstowej (data odcięcia 19 luty 2020 r.). W grupie pembrolizumabu odnotowano 56 zgonów, a w grupie SoC - 69 (tj. zbliżony odsetek, 37% vs 45%, OR=0,71 [95%CI: 0,45; 1,12], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,19; 0,03], p=ns, NNT<sub>32,4 mies.=na</sub>).

Należy pamiętać, że efekt *crossover* (przejścia chorych między grupami) jest czynnikiem wpływającym na ocenę całkowitego przeżycia. W momencie daty odcięcia danych (19 luty 2020 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 35 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapię anty-PD-1 (receptor programowanej śmierci komórki, ang. *programmed death receptor 1*) lub anty-PD-L1 (ligand programowanej śmierci komórki, ang. *programmed death-ligand 1*) poza badaniem – efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 59% w populacji ITT.

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek zgonów - data odcięcia 19 luty 2020.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgony	56 (37) / 69 (45)	153 / 154	0,71 [0,45; 1,12]	ns	-0,08 [-0,19; 0,03]	ns	na

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek zgonów - data odcięcia 19 luty 2020 (OR).



Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek zgonów - data odcięcia 19 luty 2020 (RD).



## 5.2.2 Data odcięcia 19 luty 2021

W wynikach jednego z abstraktów badania KEYNOTE-177 opublikowano końcowe wartości OS (pierwszorzędowy punkt końcowy) z przedłużonej obserwacji (data odcięcia 19 lutego 2021 r.). Wykazano trend w kierunku redukcji ryzyka zgonu podczas stosowania PEM w porównaniu do SoC o 26% (HR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,03], p=0,0359), jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (zgodnie z informacjami podanymi w abstrakcie Andre 2021

wartość p musiałaby wynieść 0,0246 do stwierdzenia istotności wyniku OS). Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu PEM, natomiast w ramieniu SoC wyniosła 36,7 mies.

Analiza wrażliwości według modelu RPSFTM (ang. *rank-preserving structure failure time model*) i IPCW (ang. *inverse probability of censoring weighting*) wykazała, że HR dla OS wyniósł odpowiednio 0,66 [95%CI: 0,42-1,04] i 0,77 [95%CI: 0,44-1,38].

**Należy pamiętać, że efekt crossover (przejścia chorych między grupami) jest czynnikiem wpływającym na ocenę całkowitego przeżycia. W momencie daty odcięcia danych (19 luty 2021 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 37 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapie anty-PD-1 (receptor programowanej śmierci komórki,) lub anty-PD-L1 (ligand programowanej śmierci komórki) poza badaniem – efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 60% w populacji ITT.**

## 5.3 Odpowiedź na leczenie

### 5.3.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Ze zbliżoną częstością w ramionach PEM i SoC raportowano występowanie:

- ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR; drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,57 [95%CI: 0,99; 2,50], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,001; 0,21], p=ns; NNT<sub>32,4 mies.</sub>=na;
- częściowej odpowiedzi na leczenie (PR): OR=1,18 [95%CI: 0,72; 1,91], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,07; 0,14], p=ns; NNT<sub>32,4 mies.</sub>=na.

**Istotnie statystycznie częściej w ramieniu PEM (w porównaniu z SoC) występowały:**

- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): OR=3,08 [95%CI: 1,18; 8,05], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNT<sub>32,4mies.</sub>=14 [95%CI: 8; 73];
- progresja choroby (PD): OR=2,96 [95%CI: 1,64; 5,36], p=0,0003; RD=0,17 [95%CI: 0,08; 0,26], p=0,0002; NNT<sub>32,4mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 13]. Może to wynikać z opóźnionego efektu działania leczenia immunoonkologicznego. Należy zauważyć, że mediana PFS była dwukrotnie większa w ramieniu PEM a finalnie stosowanie pembrolizumabu vs SoC związane było z niższym o ok. 40% ryzykiem progresji lub zgonu.

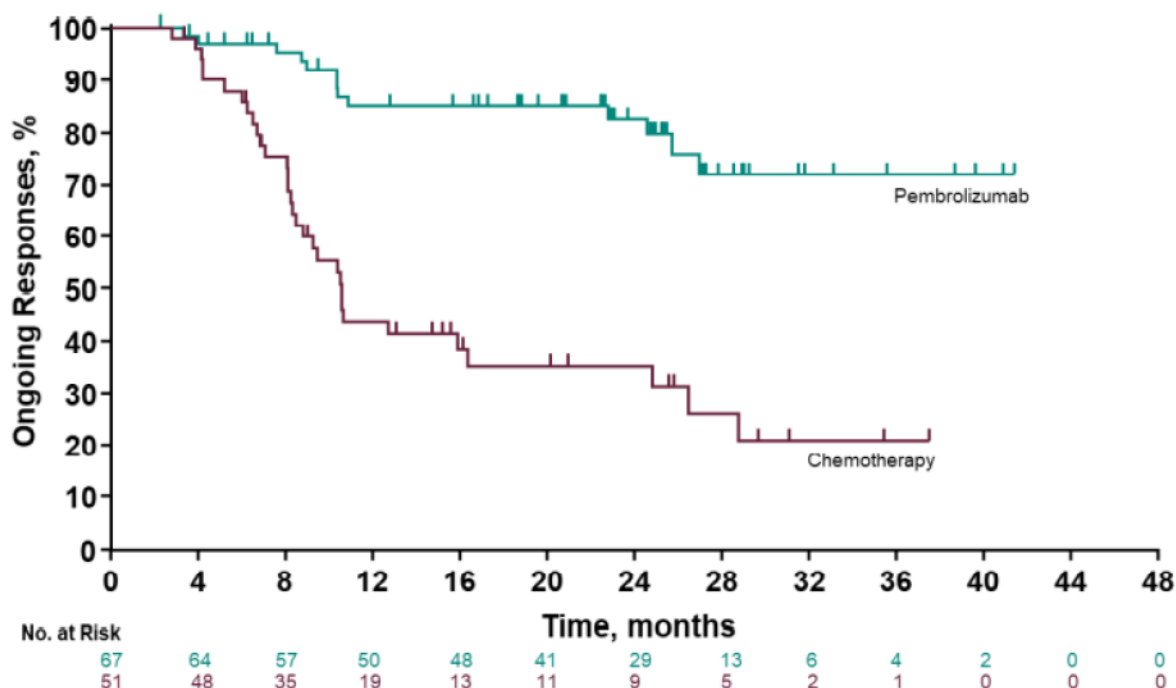
Choroba stabilna występowała istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu pembrolizumabu (w porównaniu z SoC): OR=0,36 [95%CI: 0,22; 0,60], p<0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,31; -0,11], p<0,0001; NNT<sub>32,4 mies.</sub>=na.

Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177 wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥ 24 mies. w populacji chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie występował w grupie PEM w porównaniu z SoC:** OR=9,33; [95%CI: 3,93; 22,16], p<0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,32; 0,64], p<0,00001; NNT<sub>32,4mies.</sub>=3 [95% CI: 2; 4].

**Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 luty 2020 r.) była zbliżona w obydwu grupach:** 2,2 [zakres: 1,8-18,8] mies. w grupie PEM i 2,1 [zakres: 1,7-24,9] mies. w grupie opieki standardowej.

**Mediana czasu trwania odpowiedzi** na leczenie (DOR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 luty 2020 r.) **nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu [95%CI: 2,3+; 41,4+]²**, w grupie SoC wynosiła natomiast 10,6 mies. [95%CI: 2,8; 37,5+]².

Rys. 16. Krzywa Kaplana-Meiera, dotycząca czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu KEYNOTE-177 w populacji ITT.



Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie\* oraz odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi\*\* na leczenie  $\geq 24$  mies.

Odpowiedź na leczenie	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	67 (44) / 51 (33)	153 / 154	1,57 [0,99; 2,50]	ns	0,11 [-0,001; 0,21]	ns	na
CR	17 (11) / 6 (4)	153 / 154	3,08 [1,18; 8,05]	0,02	0,07 [0,01; 0,13]	0,02	14 [8; 73]
PR	50 (33) / 45 (29)	153 / 154	1,18 [0,72; 1,91]	ns	0,03 [-0,07; 0,14]	ns	na
SD	32 (21) / 65 (42)	153 / 154	0,36 [0,22; 0,60]	<0,0001	-0,21 [-0,31; -0,11]	<0,0001	na
PD	45 (29) / 19 (12)	153 / 154	2,96 [1,64; 5,36]	0,0003	0,17 [0,08; 0,26]	0,0002	Na
Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie $\geq 24$ mies.	56 (83) / 18 (35)	67 / 51	9,33 [3,93; 22,16]	<0,00001	0,48 [0,32; 0,64]	<0,00001	3 [2; 4]

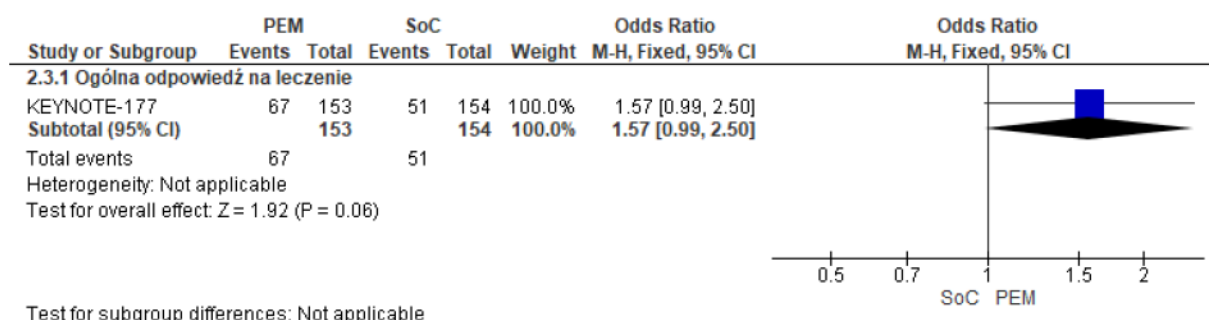
² Znak „+” wskazuje na brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny.



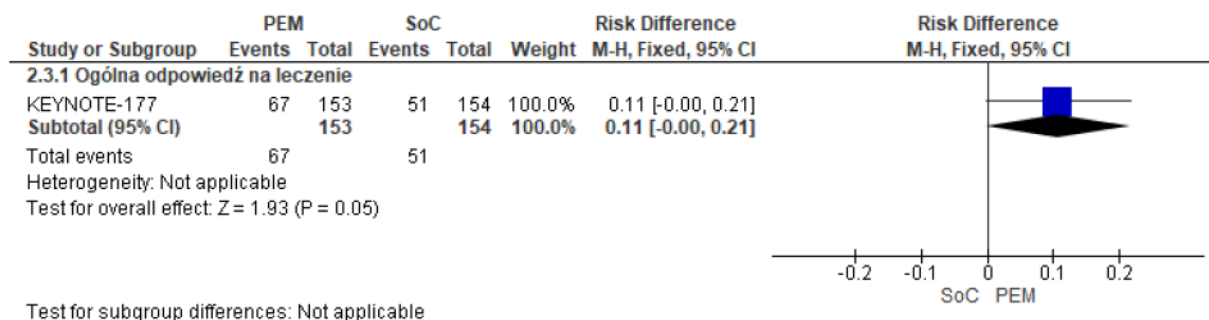
CR - całkowita odpowiedź na leczenie; ORR - ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie; PD - progresja choroby; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - choroba stabilna.

\* brak możliwości oceny odpowiedzi lub nie została zgłoszona u 9 (6%) w ramieniu PEM i 19 (12%) w ramieniu SoC; \*\* dotyczy chorych, u których raportowano odpowiedź całkowitą lub częściową.

Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR).



Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie (RD).



### 5.3.2 Data odcięcia 19 luty 2021

Wyniki analizy końcowej wskazują, że **ogólna (drugorzędowy punkt końcowy badania) oraz całkowita odpowiedź** na leczenie występowały **istotnie statystycznie częściej w grupie PEM** w porównaniu do grupy SoC (odpowiednio: OR=1,66 [95% CI: 1,04; 2,63], p=0,03, RD=0,12 [95% CI: 0,01; 0,23], p=0,03, NNT<sub>44 mies.</sub>=9 [95% CI: 5; 88] oraz OR=3,71 [95% CI: 1,45; 9,51], p=0,006, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,003, NNT<sub>44 mies.</sub>=11 [95% CI: 7; 34]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie PEM i SoC (OR=1,14 [95% CI: 0,70; 1,85], p=ns, RD=0,03 [95% CI: -0,08; 0,13], p=ns, NNT<sub>44 mies.</sub>=na).

**Mediana czasu trwania odpowiedzi** na leczenie (DOR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 luty 2021 r.) **nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu [95%CI: 2,3+; 53,5+]<sup>3</sup>**, w grupie SoC wynosiła natomiast 10,6 mies. [95%CI: 2,8; 48,3+]<sup>2</sup>.

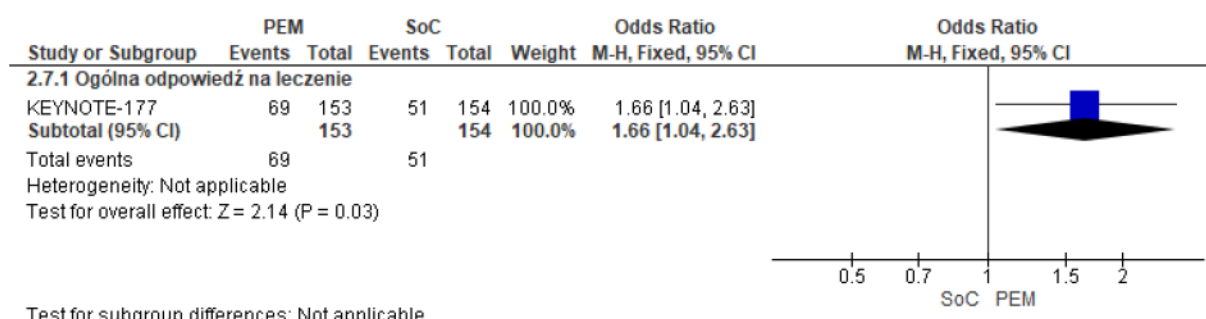
<sup>3</sup> Znak „+” wskazuje na brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny.

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie (data odcięcia 19 luty 2021).

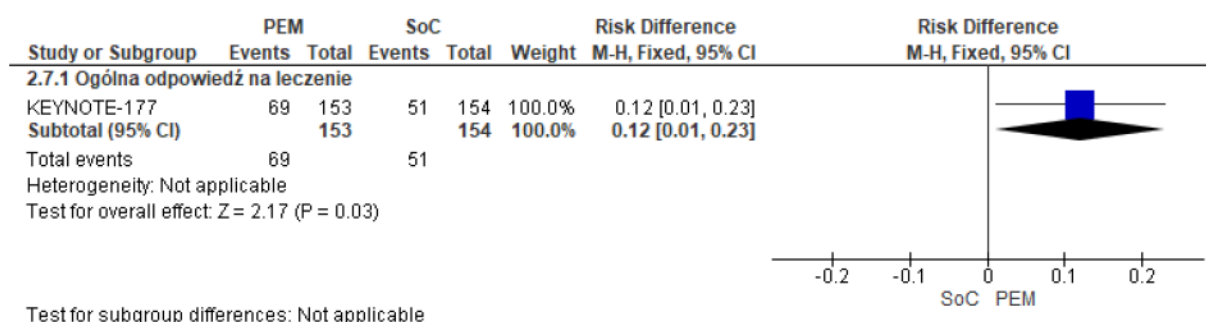
Odpowiedź na leczenie	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ORR	69 (45) / 51 (33)	153 / 154	1,66 [1,04; 2,63]	0,03	0,12 [0,01; 0,23]	0,03	9 [5; 88]
CR	20 (13) / 6 (4)	153 / 154	3,71 [1,45; 9,51]	0,006	0,09 [0,03; 0,15]	0,003	11 [7; 34]
PR	49 (32) / 45 (29)	153 / 154	1,14 [0,70; 1,85]	ns	0,03 [-0,08; 0,13]	ns	na

CR - całkowita odpowiedź na leczenie; ORR - ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie.

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (OR).



Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (RD).



## 5.4 Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby

Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą z publikacji pełnotekstowej Andre T. *Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial*, dotyczącej badania KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. (mediana obserwacji - 32,4 mies.). Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby oceniano przy zastosowaniu kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L (VAS i HUS). PROs stanowiły dodatkowe punkty końcowe dotyczące analizy skuteczności.

EORTC QLQC-30 (ang. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) jest kwestionariuszem powszechnie stosowanym w przypadku raka jelita grubego. Standaryzowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30 służy do badania sumarycznego poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w różnych wymiarach (m.in. fizycznym, emocjonalnym i społecznym), skalach objawowych (oceniających zmęczenie, ból i nudności/wymioty), skali GHS/QOL (ogólny stan zdrowia/jakość życia, ang. *global health status/quality of life*), 6-ciu pojedynczych domenach, oceniających obecność objawów powszechnie występujących u pacjentów z chorobą nowotworową (duszność, utrata apetytu, bezsenność, zaparcia, biegunka) oraz wpływu kwestii finansowych, związanych z leczeniem.

EORTC QLQ-CR29 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire Colorectal 29*) to dodatkowy moduł, dedykowany rakowi jelita grubego, umożliwiający ocenę objawów związanych z CRC. Pozwala on na ocenę problemów, towarzyszących leczeniu CRC przy pomocy 4 skal (uwzględniających m.in. częste oddawanie moczu, krew i śluz w kale, częstość oddawania kału) oraz 19 pojedynczych pozycji (nietrzymanie moczu, dyzuria, ból brzucha, ból pośladków, wzdęcia, suchość w ustach, wypadanie włosów, smak, niepokój, waga, wzdęcia, nietrzymanie stolca, ból skóry, zakłopotanie, problemy z opieką stomijną, zainteresowanie seksualna, impotencja, dyspareunia). Odpowiedzi pochodzące z EORTC QLQC-30 i EORTC QLQ-CR29 zostały w tym przypadku poddane transformacji liniowej w celu standaryzacji wyniku w zakresie 1-100.

EQ-5D-3L (ang. *EuroQol 5 Dimensions 3 Levels*) to standardowy 3-poziomowy, 5-wymiarowy kwestionariusz używany do oceny efektów zdrowotnych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) oraz systemu opisowego, oceniającego efekty zdrowotne w pięciu kategoriach (ruchliwość, samoopieka, zdolność do wykonywania codziennych czynności, ból/dyskomfort, niepokój/depresja). Każdy z wymiarów opisowych systemu opisowego posiada 3 poziomy (1: brak problemów; 2: niektóre problemy; 3: ekstremalne problemy). Skala VAS pozwala natomiast na stopniową samoocenę stanu zdrowia pacjenta (0 - najgorszy stan zdrowia, 100 - najlepszy stan zdrowia).

Kwestionariusze stosowano na początku badania, w 2 lub 3 tygodniu badania (2 tydzień dla grupy SoC, 3 tydzień dla grupy PEM), 6, 9, 12 i 18 tyg. Następnie co 9 tygodni do 1 roku od rozpoczęcia terapii bądź do zakończenia leczenia (w zależności od tego co nastąpiło wcześniej) i 30 dni po przerwaniu terapii. W celu zminimalizowania wpływu reakcji po podaniu leku, pacjenci wypełniali kwestionariusze przed jego przyjęciem w następującej kolejności: najpierw EQ-5D-3L, potem EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-CR29.

Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. *minimally important difference*, MID) wynosiła 7-12 pkt dla EQ-5D-3L VAS oraz 0,06-0,09 pkt dla EQ-5D-3L HUS. Z kolei średnia różnica 5-8 punktów wg EORTC QLQ-C30 wskazuje na minimalnie istotną, choć małą, różnicę.

### 5.4.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Poniżej przedstawiono wyniki, dotyczące jakości życia chorych w 18 tygodniu terapii, pochodzące z badania KEYNOTE-177.

Zmiana wg LSM w tyg. 18 w odniesieniu do wartości początkowych

Porównując pomiędzy grupami (PEM vs SoC) wyniki osiągnięte dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, otrzymano **istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść stosowania pembrolizumabu** (różnica LSM dla zmian w 18 tyg. w odniesieniu do wartości

początkowych: 8,96 [95%CI: 4,24; 13,69],  $p=0,0002$ ). Wynik w EQ-5D-3L VAS również był **istotny statystycznie i klinicznie na korzyść PEM**: 7,38 [95%CI: 2,82; 11,93],  $p=0,0016$ . W przypadku wyniku w EQ-5D-3L wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (różnica LSM: 0,05 [95% CI: 0,00; 0,10],  $p=0,031$ ), jednak otrzymany wynik był poniżej progu minimalnej różnicy istotnej klinicznie.

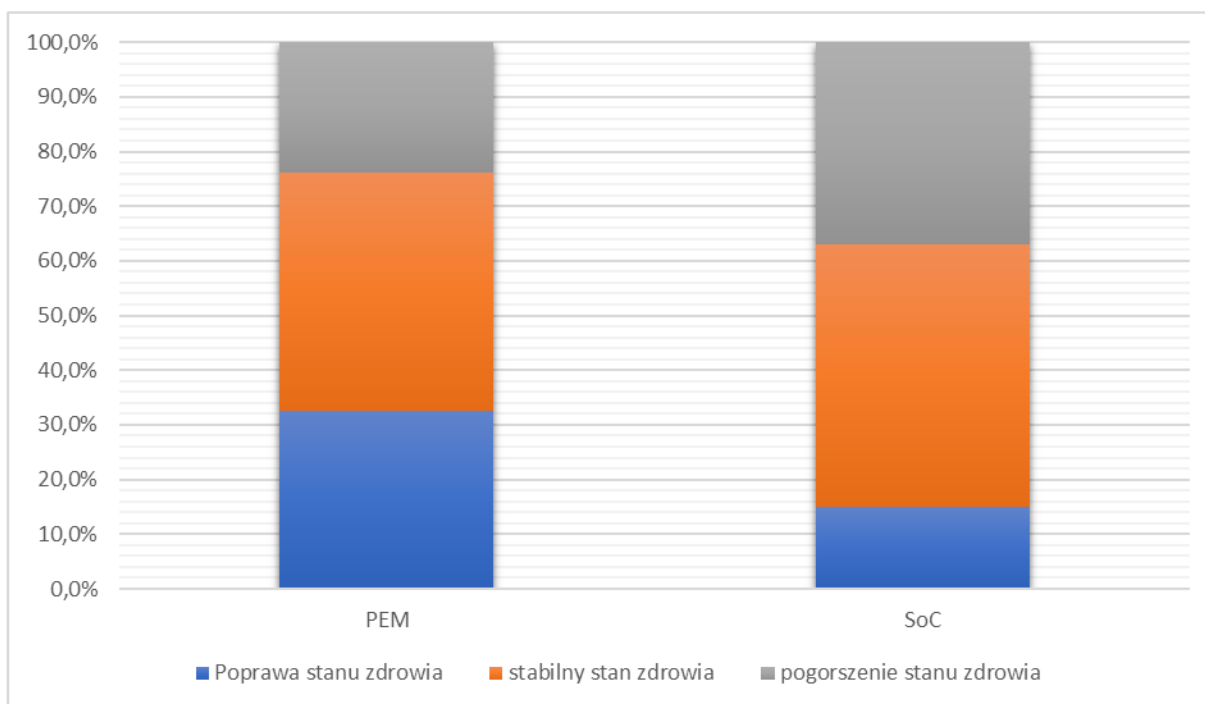
Tab. 29. Analiza skuteczności. Jakość zdrowia dla PEM vs SoC.

	N	Zmiana wg LSM w tyg. 18 w odniesieniu do wartości początkowych, średnia [95%CI]	różnica LSM [95%CI]	p
<b>EORTC QLQ-C30 GHS/QOL</b>				
PEM	151	3,33 [-0,05; 6,72]	8,96 [4,24; 13,69]	0,0002
SoC	141	-5,63 [-9,32; 1,94]		
<b>EQ-5D-3L VAS</b>				
PEM	151	4,50 [1,16; 7,83]	7,38 [2,82; 11,93]	0,0016
SoC	141	-2,88 [-6,46; 0,69]		
<b>EQ-5D-3L HUS</b>				
PEM	151	0,04 [0,00; 0,08]	0,05 [0,00; 0,10]	0,031
SoC	141	-0,01 [-0,05; 0,02]		

Analizując wyniki EORTC QLQ-C30, u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie PEM** (w porównaniu z SoC) nastąpiła poprawa stanu zdrowia: OR=2,75 [95%CI: 1,54; 4,88],  $p=0,0006$ ; RD=0,18 [95% CI: 0,08; 0,27],  $NNT_{18tyg.}=6$  [95% CI: 4,13], a także u **istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych PEM**, nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,89],  $p=0,02$ ; RD=-0,13 [95%CI: -0,24; -0,03],  $p=0,01$ ;  $NNT_{18tyg.}=na$ .

Porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach charakteryzował się stabilnym stanem zdrowia: OR=0,83 [95%CI: 0,53; 1,32],  $p=ns$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,16; 0,07],  $p=ns$ ;  $NNT_{18tyg.}=na$ .

Rys. 21. Analiza skuteczności. Odsetki pacjentów, u których w 18 tygodniu występowała poprawa, stabilność lub pogorszenie stanu zdrowia - EORTC QLQ-C30 GHS/QoL.



Tab. 30. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowała poprawa stanu zdrowia, stabilny stan zdrowia lub pogorszenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poprawa stanu zdrowia	49 (33) / 21 (15)	151 / 141	2,75 [1,54; 4,88]	0,0006	0,18 [0,08; 0,27]	0,0003	6 [4; 13]
Stabilny stan zdrowia	66 (44) / 68 (48)	151 / 141	0,83 [0,53; 1,32]	ns	-0,05 [-0,16; 0,07]	ns	na
Pogorszenie stanu zdrowia	36 (24) / 52 (37)	151 / 141	0,54 [0,32; 0,89]	0,02	-0,13 [-0,24; -0,03]	0,01	na

Zgodnie z wynikami kwestionariusza EORTC QLQ-C30, **czas do pogorszenia stanu zdrowia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie PEM** w porównaniu do SoC w następujących domenach:

- ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL): HR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,98], p=0,019;
- funkcjonowanie w sferze fizycznej (PF): HR=0,50 [95%CI: 0,32; 0,81], p=0,0016;
- funkcjonowanie w sferze społecznej (SF): HR=0,53 [95%CI: 0,32; 0,87], p=0,0050;
- zmęczenie: HR=0,48 [95%CI: 0,33; 0,69], p<0,0001.

W domenie dotyczącej nietrzymana moczu, otrzymana na korzyść stosowania PEM różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie: HR=0,43 [95%CI: 0,14; 1,31], p=ns.

Mediana czasu do pogorszenia się stanu zdrowia została osiągnięta jedynie w domenie dotyczącej zmęczenia dla grupy SoC: 2,1 [95%CI: 1,6; 4,4] mies.

Tab. 31. Analiza skuteczności. Czas do pogorszenia stanu zdrowia PEM vs SoC wg EORTC QLQ-C30.

Populacja	Ni/Nk	PEM, mies., mediana [95% CI]	SoC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
GHS/QOL	141/131	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,61 [0,38; 0,98]*	0,019^
PF	141/131	NR [NR; NR]	NR [5,2; NR]	0,50 [0,32; 0,81]*	0,0016^
SF	141/131	NR [NR; NR]	NR [NR;NR]	0,53 [0,32; 0,87]*	0,0050^
Zmęczenie	141/131	NR [8,5; NR]	2,1 [1,6; 4,4]	0,48 [0,33; 0,69]*	<0,0001^
Nietrzymanie moczu	139/132	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	0,43 [0,14; 1,31]*	0,064^

GHS/QOL (ang. *global health status/quality of life*) - ogólny stan zdrowia/jakość życia; PF (ang. *physical functioning*) - funkcjonowanie w sferze fizycznej; SF (ang. *social functioning*) - funkcjonowanie w sferze społecznej; \*oparte na modelu regresji Cox'a (terapia traktowana jako współzmienna); ^jednostronna wartość p dla testu log-rank.

## 6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie pembrolizumabu oraz FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymabu i FOLFIRI +/- bewacyzumabu w populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR - badanie KEYNOTE-177.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu ze schematem FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab w populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z MSI-H/dMMR.

W analizie bezpieczeństwa przedstawiono zdarzenia niepożądane, zachodzące w stopniu  $\geq 3$  z częstością co najmniej 5% oraz zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (zachodzące z częstością co najmniej 5%) - łącznie i poszczególne. Uwzględniono także zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane zakończone zgonem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu vs opieka standardowa w badaniu KEYNOTE-177 oceniano w populacji złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanej interwencji. Wyniki oceny bezpieczeństwa pochodzą z publikacji Andre 2020 – data odcięcia 19 luty 2020 r., mediana czasu obserwacji 32,4 mies. Uzupełniono je o wyniki z dłuższego okresu obserwacji w oparciu o doniesienie konferencyjne Andre 2021 (data odcięcia 19 luty 2021 r., mediana czasu obserwacji 44,5 mies. w ramieniu PEM i 44,4 mies. w ramieniu SoC) – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (w tym w stopniach 3+).

Wykresy typu *forest plot* przedstawiono w załączniku (patrz rozdz. 14.6).

Tab. 32. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC (data odcięcia 19 luty 2020 r.).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab (N=153)		Opieka standardowa (N=143)	
	Wszystkie	$\geq 3$ stopnia	Wszystkie	$\geq 3$ stopnia
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	149 (97)	86 (56)	142 (99)	111 (78)
Biegunka, n (%)	68 (44)	9 (6)	89 (62)	16 (11)
Zmęczenie, n (%)	58 (38)	6 (4)	72 (50)	13 (9)
Ból brzucha, n (%)	37 (24)	8 (5)	42 (29)	8 (6)
Zmniejszony apetyt, n (%)	36 (24)	0	58 (41)	7 (5)
Wymioty, n (%)	33 (22)	2 (1)	53 (37)	7 (5)
Anemia, n (%)	27 (18)	8 (5)	32 (22)	15 (10)
Nadciśnienie, n (%)	19 (12)	11 (7)	16 (11)	7 (5)
Hipokaliemia, n (%)	13 (8)	2 (1)	24 (17)	9 (6)
Spadek liczby neutrofilii, n (%)	2 (1)	0	33 (23)	24 (17)
Neutropenia, n (%)	3 (2)	0	30 (21)	22 (15)
Hiponatremia, n (%)	bd	8 (5)*	bd	4 (3)*
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania				

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab (N=153)		Opieka standardowa (N=143)	
Zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania łącznie, n (%)	47 (31)	14 (9)	18 (13)	3 (2)
Niedoczynność tarczycy, n (%)	19 (12)	0	3 (2)	0
Zapalenie okrężnicy, n (%)	10 (7)	5 (3)	0	0
Reakcje związane z wlewem leku, n (%)	3 (2)	0	11 (8)	1 (1)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, n (%)	21 (14)		17 (12)	
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem, n (%)	6 (4)		7 (5)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), n (%)	122 (80)	33 (22)	141 (99)	94 (66)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE), n (%) - data odcięcia 19 luty 2021 r.	122 (80)	33 (22)	141 (99)	95 (66)

TRAE - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); \*dane pochodzące z raportu EMA z dnia 28.01.2021 r. (EMA, 2021).

## 6.1 Zdarzenia niepożądane

### 6.1.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. **istotnie statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu** (w porównaniu z grupą opieki standardowej) raportowano:

- biegunkę (44% vs 62%): OR=0,49 [95% CI: 0,30; 0,77], p=0,002, RD=-0,18 [95% CI: -0,29; -0,07], p=0,002, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- zmęczenie (38% vs 50%): OR=0,60 [95% CI: 0,38; 0,96], p=0,03, RD=-0,12 [-0,24; -0,01], p=0,03, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- zmniejszony apetyt (24% vs 41%): OR=0,45 [95% CI: 0,27; 0,74], p=0,002, RD=-0,17 [95% CI: -0,28; -0,07], p=0,001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- wymioty (22 vs 37%): OR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,78], p=0,004, RD=-0,15 [95% CI: -0,26; -0,05], p=0,003, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- hipokaliemię (8% vs 17%): OR=0,46 [95% CI: 0,22; 0,94], p=0,03, RD=-0,08 [95% CI: -0,16; -0,01], p=0,03, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- spadek liczby neutrofilii (1% vs 23%): OR=0,04 [95% CI: 0,01; 0,19], p<0,0001, RD=-0,22 [95% CI: -0,29; -0,15], p<0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- neutropenię (2% vs 21%): OR=0,08 [95% CI: 0,02; 0,25], p<0,0001, RD=-0,19 [95% CI: -0,26; -0,12], p<0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Ze zbliżoną częstością w grupie PEM i SoC występowały:

- zdarzenia niepożądane łącznie (97% vs 99%);
- ból brzucha (24% vs 29%);



- anemia (18% vs 22%);
- nadciśnienie (12% vs 11%).

Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	149(97) / 142 (99)	153 / 143	0,26 [0,03; 2,38]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Biegunka	68(44) / 89 (62)	153 / 143	0,49 [0,30; 0,77]	0,002	-0,18 [-0,29; -0,07]	0,002	na
Zmęczenie	58(38) / 72 (50)	153 / 143	0,60 [0,38; 0,96]	0,03	-0,12 [-0,24; -0,01]	0,03	na
Ból brzucha	37(24) / 42 (29)	153 / 143	0,77 [0,46; 1,29]	ns	-0,05 [-0,15; 0,05]	ns	na
Zmniejszony apetyt	36(24) / 58 (41)	153 / 143	0,45 [0,27; 0,74]	0,002	-0,17 [-0,28; -0,07]	0,001	na
Wymioty	33(22) / 53 (37)	153 / 143	0,47 [0,28; 0,78]	0,004	-0,15 [-0,26; -0,05]	0,003	na
Anemia	27(18) / 32 (22)	153 / 143	0,74 [0,42; 1,32]	ns	-0,05 [-0,14; 0,04]	ns	na
Nadciśnienie	19(12) / 16 (11)	153 / 143	1,13 [0,55; 2,28]	ns	0,01 [-0,06; 0,09]	ns	na
Hipokaliemia	13(8) / 24 (17)	153 / 143	0,46 [0,22; 0,94]	0,03	-0,08 [-0,16; -0,01]	0,03	na
Spadek liczby neutrofilii	2(1) / 33 (23)	153 / 143	0,04 [0,01; 0,19]	<0,0001	-0,22 [-0,29; -0,15]	<0,00001	na
Neutropenia	3(2) / 30 (21)	153 / 143	0,08 [0,02; 0,25]	<0,0001	-0,19 [-0,26; -0,12]	<0,00001	na

## 6.2 Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$

### 6.2.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Wyniki dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. dowodzą, że **istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM** w porównaniu z SoC występują zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia (56% vs 78%: OR=0,37 [95% CI: 0,22; 0,61], p=0,0001, RD=-0,21 [95% CI: -0,32; -0,11], p<0,0001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na) w tym:

- hipokaliemia (1% vs 6%): OR=0,20 [95% CI: 0,04; 0,93], p=0,04, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,03, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- spadek liczby neutrofilii (0% vs 17%): OR=0,02 [95% CI: 0,00; 0,26], p=0,004, RD=-0,17 [95% CI: -0,23; -0,11], p<0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- neutropenia (0% vs 15%): OR=0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], p=0,005, RD=-0,15 [95% CI: -0,21; -0,09], p<0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Wykazano **trend w kierunku mniejszej częstości** występowania zmniejszonego apetytu w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej: OR=0,06 [95% CI: 0,00; 1,05], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,01, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Ze zbliżoną częstością obserwowano występowanie:

- biegunki (6% vs 11%);
- zmęczenia 4% vs 9%);
- bólu brzucha (5% vs 6%);
- wymiotów (1% vs 5%);
- anemii (5% vs 10%);
- nadciśnienia (7% vs 5%).

Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$ .

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ łącznie	86(56) / 111 (78)	153/ 143	0,37 [0,22; 0,61]	0,0001	-0,21 [-0,32; -0,11]	<0,0001	na
Biegunka	9(6) / 16 (11)	153/ 143	0,50 [0,21; 1,16]	ns	-0,05 [-0,12; 0,01]	ns	na
Zmęczenie	6(4) / 13 (9)	153/ 143	0,41 [0,15; 1,10]	ns	-0,05 [-0,11; 0,005]	ns	na
Ból brzucha	8(5) / 8 (6)	153/ 143	0,93 [0,34; 2,55]	ns	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	na
Zmniejszony apetyt	0 / 7 (5)	153/ 143	0,06 [0,00; 1,05]	ns	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,01	na
Wymioty	2(1) / 7 (5)	153/ 143	0,26 [0,05; 1,26]	ns	-0,04 [-0,08; 0,004]	ns	na
Anemia	8(5) / 15 (10)	153/ 143	0,47 [0,19; 1,15]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns	na
Nadciśnienie	11(7) / 7 (5)	153/ 143	1,51 [0,57; 4,00]	ns	0,02 [-0,03; 0,08]	ns	na
Hipokaliemia	2(1) / 9 (6)	153/ 143	0,20 [0,04; 0,93]	0,04	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,03	na
Spadek liczby neutrofilii	0 / 24 (17)	153/ 143	0,02 [0,00; 0,26]	0,004	-0,17 [-0,23; -0,11]	<0,0001	na
Neutropenia	0 / 22 (15)	153/ 143	0,02 [0,00; 0,29]	0,005	-0,15 [-0,21; -0,09]	<0,0001	na

## 6.3 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

### 6.3.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie PEM i SoC: OR=1,18 [0,59; 2,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,06; 0,09], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	21 (14) / 17 (12)	153/143	1,18 [0,59; 2,34]	ns	0,02 [-0,06; 0,09]	ns	na

## 6.4 Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

### 6.4.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Zgodnie z wynikami dla daty odcięcia 19 luty 2020 r., zdarzenia niepożądane, zakończone zgonem występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (PEM vs SoC): OR=0,79 [95%CI: 0,26; 2,42], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	6 (4) / 7 (5)	153/143	0,79 [0,26; 2,42]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na

## 6.5 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

### 6.5.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Wyniki badania KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały **z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie PEM** w porównaniu do grupy SoC: OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,24], p<0,0001; RD=-0,19 [95%CI: -0,26; -0,12], p<0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	122(80) / 141 (99)	153 / 143	0,06 [0,01; 0,24]	<0,0001	-0,19 [-0,26; -0,12]	<0,00001	na

## 6.5.2 Data odcięcia 19 luty 2021

Wyniki badania KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2021 r. są takie same jak dla daty odcięcia 19 luty 2020, tj. wskazują, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały z **istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie PEM** w porównaniu do grupy SoC: OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,24], p<0,0001; RD=-0,19 [95%CI: -0,26; -0,12], p<0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na.

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - data odcięcia 19 luty 2021.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	122(80) / 141 (99)	153 / 143	0,06 [0,01; 0,24]	<0,0001	-0,19 [-0,26; -0,12]	<0,00001	na

## 6.6 Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem

### 6.6.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Według danych pochodzących z badania KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2020 r., zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem występowały **istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM** w porównaniu z SoC: OR=0,14 [95%CI: 0,09; 0,24], p<0,00001; RD=-0,44 [95%CI: -0,54; -0,34], p<0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem	33 (22) / 94 (66)	153 / 143	0,14 [0,09; 0,24]	<0,00001	-0,44 [-0,54; -0,34]	<0,00001	na

### 6.6.2 Data odcięcia 19 luty 2021

Wyniki badania KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2021 r. są bardzo zbliżone do wyników dla daty odcięcia 19 luty 2020. Według danych pochodzących z badania KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2021 r. zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem

występowały **istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM** w porównaniu z SoC: OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], p<0,00001; RD=-0,45 [95%CI: -0,55; -0,35], p<0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na.

Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem - data odcięcia 19 luty 2021.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem	33 (22) / 95 (66)	153 / 143	0,14 [0,08; 0,23]	<0,00001	-0,45 [-0,55; -0,35]	<0,00001	na

## 6.7 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

### 6.7.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Analiza zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. w badaniu KEYNOTE-177 wykazała, że **istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM** (w porównaniu z SoC) występują reakcje związane z wlewem leku (OR= 0,24 [95%CI: 0,07; 0,88], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,02; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na).

**Istotnie statystycznie rzadziej w grupie SoC** w porównaniu z PEM występowały:

- ZN specjalnego zainteresowania łącznie: OR=3,08 [95%CI: 1,69; 5,62], p=0,0002; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,27], p<0,0001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 12];
- niedoczynność tarczycy: OR=6,62 [95%CI: 1,91; 22,88], p=0,0003; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,0004; NNH<sub>32,4mies.</sub>=7 [95%CI: 7; 22];
- zapalenie okrężnicy: OR=21,00 [95%CI: 1,22; 361,76], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,002; NNH<sub>32,4mies.</sub>=16 [95%CI: 10; 41].

Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN specjalnego zainteresowania łącznie	47(31) / 18 (13)	153 / 143	3,08 [1,69; 5,62]	0,0002	0,18 [0,09; 0,27]	<0,0001	6 [4; 12]
Niedoczynność tarczycy	19(12) / 3 (2)	153 / 143	6,62 [1,91; 22,88]	0,003	0,10 [0,05; 0,16]	0,0004	7 [7; 22]
Zapalenie okrężnicy	10(7) / 0	153 / 143	21,00 [1,22; 361,76]	0,04	0,07 [0,02; 0,11]	0,002	16 [10; 41]
Reakcje związane z wlewem leku	3(2) / 11 (8)	153 / 143	0,24 [0,07; 0,88]	0,03	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,02	na

## 6.8 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia $\geq 3$

### 6.8.1 Data odcięcia 19 luty 2020

Analiza bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$  w badaniu KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 lutego 2020 r., wykazała, że ZN specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$  łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM niż w grupie SoC (OR=4,70 [95%CI: 1,32; 16,72], p=0,007; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,007; NNH<sub>32,4mies.</sub>=15 [95%CI: 9; 53]).

Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zapalenia okrężnicy w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=10,63 [95% CI: 0,58; 193,98], p=ns, RD=0,03 [95% CI: 0,002; 0,06], p=0,04, NNH<sub>32,4 mies.</sub>=31 [95% CI: 16; 545]).

Z porównywalną częstością w obydwu grupach (PEM vs SoC) występowały:

- reakcje związane z wlewem leku: OR=0,31 [95%CI: 0,01; 7,66], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;
- niedoczynność tarczycy: OR=nie oszacowano, RD=0,00 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$ .

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN specjalnego zainteresowania stopnia $\geq 3$ łącznie	14(9) / 3 (2)	153 / 143	4,70 [1,32; 16,72]	0,007	0,07 [0,02; 0,12]	0,007	15 [9; 53]
Niedoczynność tarczycy	0/0	153 / 143	ne	ne	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zapalenie okrężnicy	5 (3) / 0	153 / 143	10,63 [0,58; 193,98]	ns	0,03 [0,002; 0,06]	0,04	31 [16; 545]
Reakcje związane z wlewem leku	0/1 (1)	153 / 143	0,31 [0,01; 7,66]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

ne - nie do oszacowania (ang. *not estimable*).

## 7 Dodatkowe porównanie z panitumumabem

W ramach analizy klinicznej odnaleziono badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie pembrolizumabu w monoterapii ze standardową opieką, na którą składały się następujące schematy: FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + cetuksymab, FOLFIRI + cetuksymab – KEYNOTE-177 (Andre 2020). SoC w badaniu KEYNOTE-177 uwzględnia zatem prawie wszystkie ze składowych SoC w praktyce polskiej, tj. FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab oraz FOLFIRI + bewacyzumab.<sup>4</sup> W ramieniu SoC badania KEYNOTE-177 brak jest jedynie schematu panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dowodów naukowych w ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w monoterapii z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI. Jednakże w związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMIT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019; opis poniżej), **można przyjąć, że wyniki z badania KEYNOTE-177 odpowiadają porównaniu pembrolizumabu ze standardową praktyką kliniczną w Polsce (tj. zdefiniowanemu komparatorowi).**

### Zlecenie nr 84/2020

Nie odnaleziono badań z randomizacją, umożliwiających bezpośrednio porównanie CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX w analizowanej populacji chorych. Z uwagi na to przeprowadzono porównanie pośrednie, porównujące analizowane technologie za pośrednictwem schematu FOLFOX.

Porównanie pośrednie wykonano metodą metaanalizy sieciowej, wykorzystując chemioterapię FOLFOX jako wspólny komparator obu ocenianych schematów. W obliczeniach wykorzystano dane z badań OPUS oraz TAILOR dla schematu CET+FOLFOX, oraz dane z badania PRIME dla schematu PANI+FOLFOX. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej cetuksymabu i panitumumabu uwzględniono najważniejsze punkty końcowe raportowane w odnalezionych badaniach - przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Zestawienie otrzymanych wyników przedstawiono w Tab. 43.

Porównanie pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem CET+FOLFOX oraz schematem PANI+FOLFOX w każdym z ocenianych punktów końcowych (PFS, OS oraz ORR)<sup>5</sup>.

---

<sup>4</sup> Dodatkowo w ramieniu SoC badania KEYNOTE-177 obecny jest schemat FOLFOX+bewacyzumab, jednakże uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI (wg NICE; NICE TA709) można przyjąć, że odpowiada on schematowi FOLFIRI+bewacyzumab.

<sup>5</sup> Niezależnie od analizowanej populacji (podobną skuteczność odnotowano wśród chorych z brakiem mutacji w genie RAS, a także w podgrupie chorych z brakiem mutacji w genach RAS oraz BRAF).

Tab. 43. Wyniki analizy skuteczności CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej.

PK	Badania	Wynik metaanalizy, HR [95%CI]
PFS	OPUS, TAILOR, PRIME	0,93 [0,67; 1,28]*
PFS	OPUS, TAILOR, PRIME	0,86 [0,61; 1,23]**
OS	OPUS, TAILOR, PRIME	1,01 [0,74; 1,38]*
OS	OPUS, PRIME	1,28 [0,70; 2,34]**
ORR	OPUS, TAILOR, PRIME	1,48 [0,88; 2,47]*

\* dotyczy populacji bez mutacji w genie RAS; \*\*dotyczy populacji bez mutacji w genie RAS i BRAF.

Jednymi z najważniejszych punktów końcowych, wziętych pod uwagę podczas oceny bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX były zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia (AEs  $\geq 3$  stopnia) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). Otrzymane na podstawie porównania pośredniego wyniki, dotyczące wspomnianych zdarzeń niepożądanych, przedstawiono w Tab. 44.

Wyniki porównania pośredniego, uwzględniające najważniejsze dla analizy bezpieczeństwa punkty końcowe, wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa CET+FOLFOX i PANI+FOLFOX.

Tab. 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej.

PK	Badania	Wynik metaanalizy, OR [95%CI]
AEs $\geq 3$ stopnia	OPUS, PRIME	0,95 [0,33; 2,92]*
SAEs	OPUS, TAILOR, PRIME	1,41 [0,78; 2,60]*

\* dotyczy populacji bez mutacji w genie RAS.

Ponadto do analizy włączono 1 opracowanie wtórne (Huxley 2017) porównujące stosowanie cetuksymabu z chemioterapią względem panitumumabu z chemioterapią.

Włączone opracowanie jest przeglądem systematycznym z metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia opartego na cetuksymabie z chemioterapią wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym rakiem jelita grubego, bez mutacji w genie RAS. Najważniejsze wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX i PANI+FOLFOX przedstawiono w Tab. 45.

Tab. 45. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, uwzględnione w badaniu Huxley 2017.

PK	Najważniejsze wyniki
PFS	HR=0,74 [95%CI: 0,36; 1,49]
OS	HR=1,22 [95%CI: 0,71; 2,11]
ORR	OR=1,90 [95%CI: 0,72; 5,02]
AEs 3 i 4 stopnia:	OR=0,86 (95%CI: 0,29; 2,69)

Na podstawie otrzymanych wyników, autorzy publikacji dochodzą do wniosku, że skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo obu analizowanych schematów leczenia nie różniły się w zakresie ocenianych punktów końcowych.



Otrzymany przez autorów opracowania wtórnego (Huxley 2017) wniosek, dotyczący porównania skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX jest tożsamy z wnioskiem, otrzymanym po przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej.

W związku z brakiem przewag któregośkolwiek z leków nad drugim wykonano analizę minimalizacji kosztów, która to technika została zaaprobowana przez AOTMiT (AWA do zlecenia 84/2020), a cetuksymab uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT (Rek. nr 59/2020).

#### Zlecenie nr 165/2019

Celem analizy klinicznej dotyczącej zlecenia nr 165/2019 była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii panitumumabem w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFIRI w porównaniu do terapii cetuksymabem w skojarzeniu z FOLFIRI w I linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego raka jelita grubego (mCRC). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących PANI+FOLFIRI z CET+FOLFIRI. Nie odnaleziono również badań RCT, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorem ze względu na różną metodykę, populacje czy okresy obserwacji w odnalezionych badaniach, w związku z czym wnioskowanie na podstawie analizy jest obarczone dużą niepewnością. Wnioskodawca poprzestał więc na przedstawieniu zestawień wyników pojedynczych ramion z odnalezionych badań (patrz Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych wskazują na podobną skuteczność schematów PANI+FOLFIRI i CET+FOLFIRI zarówno w przypadku populacji bez mutacji RAS jak i bez mutacji RAS i BRAF. Należy jednak pamiętać o różnicach w ramach populacji, okresach obserwacji oraz metodyce poszczególnych badań.

Tab. 46 i Tab. 47).

Wyniki dotyczące ww. punktów końcowych wskazują na podobną skuteczność schematów PANI+FOLFIRI i CET+FOLFIRI zarówno w przypadku populacji bez mutacji RAS jak i bez mutacji RAS i BRAF. Należy jednak pamiętać o różnicach w ramach populacji, okresach obserwacji oraz metodyce poszczególnych badań.

**Tab. 46. Wyniki skuteczności CET+FOLFIRI i PANI+FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.**

PK	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji (tyg.)	Mediana [95%CI] (mies.)
OS	PANI+FOLFIRI	PLANET-TTD, N=26	Mediana: 132	49 [31; 56]*
		Geredeli 2018, N=64	b.d.	26 [23,1; 29,1]*
	CET+FOLFIRI	FIRE-3, N=171	Mediana: 143	33,1 [24,5; 39,4]*
		CRYSTAL, N=178	Mediana: 203	28,4 [24,7; 31,6]*
PFS	PANI+FOLFIRI	PLANET-TTD, N=26	Mediana: 132	15 [7;19]*
		Köhne 2012, N=69	Średnia: 39,5	11,2 [7,6; 14,8]*
		Geredeli 2018, N=64	b.d.	13 [9,6; 16,4]*
		Köhne 2012, N=59	Średnia: 39,5	13,2 [8,9; 17,0]**
	CET+FOLFIRI	FIRE-3, N=171	Mediana: 143	10,4 [9,5; 12,2]*
		CAPRI-GOIM, N=124	Mediana: 26	11,1 [9,2; 12,8]*
		CRYSTAL, N=178	Mediana: 203	11,4 [10,0; 14,6]*
		CAPRI-GOIM, N=104	Mediana: 26	11,3 [9,4; 13,2]**

PK	Interwencja	Badanie	Czas obserwacji (tyg.)	Mediana [95%CI] (mies.)
		CRYSTAL, N=156	Mediana: 203	12,0 [11,2; 14,6]
ORR	PANI+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	40/68 (58,8)*
		PLANET-TTD	Mediana: 132	19/26 (73,1)*
	CET+FOLFIRI	CAPRI-GOIM	Mediana: 26	77/124 (62,1)*
		FIRE-3	Mediana: 143	112/171 (65,5)*
		CRYSTAL	Mediana: 203	118/178 (66,3)*

\*dotyczy populacji bez mutacji RAS; \*\*dotyczy populacji bez mutacji RAS i BRAF.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.

Ogólnie odsetki działań i zdarzeń niepożądanych również są porównywalne w badaniach dotyczących schematu PANI+FOLFIRI jak i w badaniach dotyczących CET+FOLFIRI.

**Tab. 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFIRI vs PANI+ FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań.**

PK	Interwencja	Badania	Czas obserwacji (tyg.)	n/N (%)
Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia	PANI+FOLFIRI	Köhne 2012	Średnia: 39,5	59/69 (85,5)*
		PLANET-TTD	Mediana: 132	20/26 (76,9)*
	CET+FOLFIRI	CRYSTAL	Mediana: 203	144/178 (80,9)*

\*dotyczy populacji bez mutacji RAS.

W ramach weryfikacyjnego przeglądu systematycznego, przeprowadzonego przez analityków Agencji, odnaleziono badanie (Degirmencioglu 2019) przedstawiające wyniki retrospektywnej analizy porównującej skuteczność leczenia (w ramach I linii) pacjentów mCRC schematami chemioterapii (FOLFIRI lub FOLFOX) w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi (panitumumabem, cetuksymabem lub bewacyzumabem). Badanie to było retrospektywnym, wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym.

Analiza skuteczności (dotycząca przeżycia całkowitego) w badaniu Degirmencioglu 2019, przeprowadzona w populacji chorych bez mutacji w genie KRAS wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia zgonu pomiędzy grupami PANI+FOLFIRI i CET+FOLFIRI: OR=0,23 [95%CI: 0,05; 1,12], p=ns. Wykazano natomiast istotnie statystycznie mniejszą szansę wystąpienia progresji choroby w grupie PANI+FOLFIRI w porównaniu do grupy CET+FOLFIRI (OR=0,13 [95%CI: 0,03; 0,66], p=0,014). Należy jednak zwrócić uwagę, że w tym badaniu nie występuje istotna statystycznie różnica w ryzyku wystąpienia progresji choroby (RR=0,29 [95%CI: 0,08; 1,03], p=ns) pomiędzy obiema grupami (AWA do zlecenia nr 165/2019).

Ze względu na brak udowodnionych różnic w skuteczności klinicznej w analizie klinicznej, wykonano analizę minimalizacji kosztów, która to technika została zaaprobowana przez AOTMiT (AWA do zlecenia nr 165/2019), a panitumumab uzyskał pozytywną rekomendację prezesa AOTMiT (Rek. nr 89/2019)

**Na podstawie powyższych zleceń przyjęto brak istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy cetuksymabem (+FOLFOX/FOLFIRI) a panitumumabem**

(+FOLFOX/FOLFIRI). Ponadto należy podkreślić, że agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne (NICE TA439, NICE TA709).

**Dodatkowo** uwzględniono wyniki dostarczonej przez Wnioskodawcę metaanalizy sieciowej (ang. *network metaanalysis*, NMA) przedstawiającej porównanie pembrolizumabu z panitumumabem w skojarzeniu z chemioterapią (FOLFOX; nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie z panitumumabem + FOLFIRI) opartej na badaniach, w których komparator nie jest zdefiniowany jak w badaniu KEYNOTE-177 i stąd nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej do porównania pembrolizumabu z panitumumabem. Brytyjska agencja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) stwierdziła, że dostarczona analiza sieciowa była odpowiednia dla porównania pembrolizumabu z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI (uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI) i **wykazała porównywalną skuteczność pembrolizumabu w porównaniu do tych terapii** (NICE TA709). Metodyka i wyniki patrz rozdz. 7.1.

## 7.1 Metaanaliza sieciowa

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

■				
■				
■				

[Redacted text block]

[Redacted text line]

■			
■			

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z mCRC. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 17 stycznia 2022 r. (patrz rozdz. 3.2).

**Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań skuteczności praktycznej dla pembrolizumabu w mCRC**, co może wynikać z niewielkiego czasu jaki upłynął od rejestracji.

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.2. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.4.

## 9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla pembrolizumabu bez względu na skojarzenie.

### 9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) - dostęp 18.01.2022 r. - nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu.

### 9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pembrolizumabu (EMA) – dostęp 18.01.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA - dostęp 18.01.2022 r.

Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	86	10	96
Zaburzenia serca	2 891	76	2 967
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	662	50	712
Zaburzenia ucha i błędnika	4 081	325	4 406
Zaburzenia endokrynologiczne	5 431	1 186	6 617
Zaburzenia oka	2 358	59	2 417
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	885	35	920
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 475	157	2 632
Zaburzenia wątroby	3 415	715	4 130
Zaburzenia układu immunologicznego	2 585	223	2 808
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 905	142	2 047

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	2 144	174	2 318
Nieprawidłowe wyniki badań	4 956	513	5 469
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 478	227	2 705
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7	0	7
Choroby nowotworowe	17	8	25
Zaburzenia układu nerwowego	529	80	609
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	1 636	76	1 712
Problemy związane z produktem	105	12	117
Zaburzenia psychiczne	5 007	220	5 227
Zaburzenia nerek i układu moczowego	3 410	158	3 568
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	41	15	56
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	239	140	379
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	808	80	888
Okoliczności społeczne	25 509	1 971	27 480
Procedury chirurgiczne i medyczne	86	10	96
Zaburzenia naczyniowe	2 891	76	2 967
<b>Łącznie</b>	<b>662</b>	<b>50</b>	<b>712</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 18.01.2022 r.

### 9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) - dostęp 18.01.2022 r. - odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa dla pembrolizumabu, według których zgodnie z potencjalnymi sygnałami na temat poważnego ryzyka/nowymi informacjami dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu:

- lipiec-wrzesień 2021 r. pojawiło się doniesienie o możliwości wystąpienia zespołu rozpadu nowotworu - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 1);
- kwiecień-czerwiec 2021 r. pojawiło się doniesienie o martwiczym zapaleniu powięzi - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 2);
- styczeń-marzec 2021 r. pojawiło się doniesienie o twardzinie układowej i stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 3);
- kwiecień-czerwiec 2017 r. pojawiło się doniesienie o powikłaniach allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych - oraz informacja o zespole Stevensa-Johnsona i

toksycznej nekrolizie naskórka, która została już zawarta na etykiecie produktu Keytruda® (FDA 4);

- styczeń-marzec 2017 r. pojawiło się doniesienie o toksyczności ocznej, w tym utracie wzroku i odwarstwieniu siatkówki - FDA ocenia w związku z tym potrzebę działań regulacyjnych (FDA 5).

## 9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2021) prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 18.01.2022 r.

Tab. 57. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 768
Zaburzenia serca	1 402
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	53
Zaburzenia ucha i błędnika	147
Zaburzenia endokrynologiczne	2 292
Zaburzenia oka	789
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	5 478
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	9 965
Zaburzenia wątroby	1 845
Zaburzenia układu immunologicznego	873
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 017
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	6 572
Nieprawidłowe wyniki badań	3 540
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 437
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 904
Choroby nowotworowe	5 667
Zaburzenia układu nerwowego	3 259
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	9
Problemy związane z produktem	80
Zaburzenia psychiczne	1 012
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 604
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	162
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	5 412
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 252
Sytuacje społeczne	120
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	700
Zaburzenia naczyniowe	1 203

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Łącznie	66 562

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 18.01.2022 r.

## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania.

Komparator dla pembrolizumabu stanowi opieka standardowa (SoC), w której w skład w Polsce wchodzi FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, jednakże w ramach kryteriów włączenia do przeglądu spodziewając się różnic w standardowej opiece w badaniach klinicznych i w związku z tym braku badań odpowiadających w 100% praktyce klinicznej w Polsce, poszukiwano w ramach przeglądu badań z szeroko zdefiniowanym SoC (FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/CAPOX +/- cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab). W przypadku schematów refundowanych w Polsce wchodzących w skład SoC dawkowanie ich powinno być zgodne z programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w przypadku FOLFOX oznacza dowolny schemat dawkowania; Obwieszczenie MZ).

Do dnia 17 stycznia 2022 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie KEYNOTE-177) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z opieką standardową (FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/bewacyzumab) w populacji dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, a więc odpowiadającej wnioskowanej populacji. Nie odnaleziono badań wtórnych czy dotyczących efektywności praktycznej dla pembrolizumabu, spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia. Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na niedawną datę rejestracji pembrolizumabu przez EMA (21 stycznia 2021 r.).

W badaniu KEYNOTE-177 bezpośrednio porównywano stosowanie pembrolizumabu w monoterapii ze standardową opieką, na którą składały się następujące schematy: FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX + bewacyzumab, FOLFIRI + bewacyzumab, FOLFOX + cetuksymab, FOLFIRI + cetuksymab – KEYNOTE-177. SoC w badaniu KEYNOTE-177 uwzględnia zatem prawie wszystkie z wnioskowanych komparatorów, tj. FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab oraz FOLFIRI + bewacyzumab. Dodatkowo w ramieniu SoC badania KEYNOTE-177 obecny jest schemat FOLFOX + bewacyzumab, jednakże uznając kliniczną równoważność schematów FOLFOX i FOLFIRI (wg NICE oraz publikacji Carrato 2017; NICE TA709) można przyjąć, że odpowiada on schematowi FOLFIRI + bewacyzumab. W ramieniu badania KEYNOTE-177 brak jest jedynie schematu panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI.

Nie odnaleziono badań randomizowanych pozwalających na porównanie pośrednie pembrolizumabu ze schematem leczenia FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab przez wspólny komparator. Jednakże w związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMiT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019), można przyjąć, że **wyniki z badania KEYNOTE-177 odpowiadają porównaniu pembrolizumabu ze standardową praktyką kliniczną w Polsce (tj. zdefiniowanemu komparatorowi).** Ponadto należy podkreślić, że **agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne (NICE TA439, NICE TA709).**

Włączone do analizy badanie KEYNOTE-177 to międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne fazy III przeprowadzone bez zaślepienia. Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania KEYNOTE-177 charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko jest nieznane ze względu na otwarty charakter badania. Warto zauważyć jednak, że w badaniu KEYNOTE-177 przeżycie wolne od progresji, progresję choroby, ogólną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano według kryteriów RECIST przez niezależny komitet (zaślepiony w odniesieniu do stosowanej terapii), stąd można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badania.

Badanie KEYNOTE-177 objęło 307 pacjentów randomizowanych w stosunku 1:1 do ramienia pembrolizumabu (N=153) lub ramienia opieki standardowej (SoC) (N=154). Proces randomizacji w badaniu KEYNOTE-177 był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup. Pacjenci randomizowani do grupy opieki standardowej mogli zostać przeniesieni do grupy PEM w przypadku progresji choroby (stwierdzonej na podstawie kryteriów RECIST 1.1 oraz oceny niezależnych ekspertów, którzy nie byli świadomi przypisanego leczenia) na maksymalnie 35 cykli leczenia pembrolizumabem.

Dla badania KEYNOTE-177 zaplanowano dwie analizy okresowe i analizę końcową. Pierwsza analiza okresowa (analiza okresowa przeżycia bez progresji i przeżycia całkowitego) została zaplanowana po wystąpieniu progresji choroby lub śmierci 162 pacjentów i 6 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta. Druga analiza okresowa (analiza końcowa przeżycia bez progresji i analiza okresowa przeżycia całkowitego) została zaplanowana po wystąpieniu progresji choroby lub śmierci 209 pacjentów lub 24 miesiące po randomizacji ostatniego pacjenta, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej – badanie miałoby wtedy około 98% mocy do wykrycia HR 0,55 dla przeżycia wolnego od progresji w analizie typu *superiority* pembrolizumabu nad chemioterapią, przy jednostronnym poziomie alfa 1,25%. Końcowa analiza została zaplanowana po wystąpieniu 190 zgonów lub 12 mies. po drugiej analizie okresowej.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki drugiej analizy okresowej (analiza końcowa dla PFS, ale nie OS) w oparciu o publikacje pełnotekstowe Andre 2020 i Andre 2021 (publikacja pełnotekstowa dedykowana PROs; data odcięcia w tych publikacjach to 19 luty 2020 r.). Wyniki uzupełniono o dane z nowszej daty odcięcia, 19 luty 2021 r. (t. 12 mies. po drugiej analizie okresowej), stanowiące analizę końcową OS (wyniki dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych).

Skuteczność oceniano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), określanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, natomiast bezpieczeństwo w populacji chorych, którzy zostali poddani randomizacji oraz przyjęli co najmniej 1 dawkę przydzielonej terapii.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) stanowiły pierwszorzędowe punkty końcowe a drugorzędowy – ogólna odpowiedź na leczenie (ORR). Analizowano również odsetki różnych podtypów odpowiedzi na leczenie, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). W osobnej publikacji oceniano również wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.



Dane dotyczące przeżycia całkowitego były niedojrzałe (dojrzałość dowodów wyniosła 66% - raportowano 125 zgonów ze 190 wymaganych do analizy końcowej) w momencie analizy przeprowadzonej w ramach publikacji pełnotekstowej (data odcięcia 19 luty 2020 r.). Dostępne są jednakże dojrzałe dane, przedstawione w niniejszym raporcie w oparciu o wyniki abstraktu Andre 2021.

W ramach niniejszego opracowania dotyczącego oceny bezpieczeństwa pembrolizumabu vs SoC uwzględniono zdarzenia niepożądane, zachodzące w stopniu  $\geq 3$  z częstością co najmniej 5% oraz zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (zachodzące z częstością co najmniej 5%). Porównywano również odsetki zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Dodatkowo do niniejszego opracowania włączono metaanalizę sieciową, dostarczoną przez Wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]

## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1; ChPL Keytruda®).

Pembrolizumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania 21 stycznia 2021 r. Aktualnie jego stosowanie w analizowanych wskazaniu jest rekomendowane m.in. w wytycznych NICE, NCCN czy NCI (treść wytycznych omówiono szczegółowo w Analizie Problemu Decyzyjnego).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (SoC) w Polsce, stanowiącej komparator dla pembrolizumabu.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 17 stycznia 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie RCT (KEYNOTE-177) porównujące bezpośrednio pembrolizumab z opieką standardową (schematy FOLFOX/FOLFIRI +/- bewacyzumab/cetuksymab) w docelowej populacji chorych. Z uwagi na to, że nie odnaleziono RCT, umożliwiających porównanie pembrolizumabu ze schematem FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab, posłużono się porównaniami pośrednimi, zaaprobowanymi przez AOTMiT w zleceniach nr 84/2020 i nr 165/2019, które dowodzą porównywalnej skuteczności cetuksymabu i panitumumabu (w skojarzeniach z FOLFOX i FOLFIRI) w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego (odpowiednio rek. nr 59/2020 i nr 89/2019). Z tego względu w analizie przyjęto, że panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI wchodzi w skład komparatora określonego jako opieka standardowa bez zmiany skuteczności SoC przyjętej w badaniu KEYNOTE-177. Założono zatem, że można przyjąć, iż wyniki z badania KEYNOTE-177 odpowiadają wynikom porównania pembrolizumabu ze standardową opieką w Polsce.

Badanie KEYNOTE-177 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, w którym pacjentów (spełniających odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia m.in. CRC z przerzutami z lokalnie potwierdzoną obecnością MSI-H/dMMR) randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia pembrolizumabu lub opieki standardowej. W przypadku progresji choroby (potwierdzonej przyjętymi kryteriami RECIST 1.1 oraz opinią niezależnych ekspertów, którzy nie byli świadomi przypisanego leczenia), pacjenci przydzieleni do grupy SoC mogli przejść do grupy PEM (w celu otrzymania max. 35 cykli leczenia) - efekt *crossover*.

Mediana czasu obserwacji w badaniu KEYNOTE-177 dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. wynosiła 32,4 mies. oraz 44,5 mies. (PEM) i 44,4 (SoC) w przypadku daty odcięcia 19 luty 2021 r.

Skuteczność w badaniu KEYNOTE-177 oceniano w populacji ITT, zgodnej z zaplanowanym leczeniem, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Bezpieczeństwo oceniano natomiast w populacji chorych, poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanej interwencji.

Przeprowadzona w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-177 analiza skuteczności wykazała **przewagę kliniczną, wynikającą ze stosowania pembrolizumabu** w porównaniu do opieki standardowej m.in. w zakresie następujących punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji (PFS) - pierwszorzędowy punkt końcowy

Stosowanie PEM związane było z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o ok. 40%** (wyniki analizy końcowej: HR=0,60 [95%CI: 0,45; 0,80], p=0,0002; wyniki z przedłużonej obserwacji: HR=0,59 [95%CI: 0,45; 0,79]). **Mediana PFS wyniosła 16,5 mies. w ramieniu pembrolizumabu oraz 8,2 mies. w ramieniu opieki standardowej.**

Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji początkowo znajdują się w zbliżonym położeniu. Oddzielają się w ok. 6 miesiącu - krzywa dotycząca pembrolizumabu znacząco się spłaszcza w porównaniu z krzywą dotyczącą standardowej opieki, co utrzymuje się w czasie. Stosowanie pembrolizumabu (w porównaniu do SoC) jest zatem **klinicznie korzystniejsze wraz z upływem czasu.**

Ponieważ naruszono założenie proporcjonalności ryzyk (hazardów), przeprowadzono analizę ograniczonego średniego czasu przeżycia (RMST). Szacowany ograniczony średni czas przeżycia dla PFS po 24 mies. wyniósł 13,7 [95% CI: 12,0; 15,4] mies. w grupie PEM i 10,8 [95% CI: 9,4; 12,2] mies. w grupie SoC.

Korzyści pembrolizumabu dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były także konsekwentnie obserwowane w większości wcześniej zdefiniowanych **podgrup** pacjentów, obejmujących podział m.in. ze względu na wiek chorego, płeć, pochodzenie geograficzne, obecność wybranych mutacji czy umiejscowienie nowotworu.

**Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu w 12 i 24 mies. terapii był istotnie statystycznie większy w grupie pembrolizumabu** w porównaniu do grupy SoC (odpowiednio: 55,3% vs 37,3%, OR=2,13 i 48,3% vs 18,6%, OR=4,04).

- przeżycia całkowitego (OS) - pierwszorzędowy punkt końcowy

Według wyników z analizy końcowej OS, **wykazano trend w kierunku mniejszego o 26% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy SoC**, jednak wynik nie osiągnął założonego poziomu istotności statystycznej (HR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,03], p=0,0359; zgodnie z informacjami podanymi w abstrakcie Andre 2021 wartość p musiałaby wynieść 0,0246 do stwierdzenia istotności wyniku OS). Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu PEM, natomiast w ramieniu SoC wyniosła 36,7 mies.

Należy jednak pamiętać o dużym efekcie *crossover* z ramienia SoC do pembrolizumabu – efekt ten jest czynnikiem wpływającym na ocenę całkowitego przeżycia. W momencie daty odcięcia danych (19 luty 2021 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 37 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapie anty-PD-1 lub anty-PD-L1 poza badaniem – efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 60% w populacji ITT. Analiza wrażliwości według modelu RPSFTM i IPCW wykazała, że HR dla OS wyniósł odpowiednio 0,66 [95%CI: 0,42; 1,04] i 0,77 [95%CI: 0,44; 1,38].

- odpowiedzi na leczenie

Wyniki analizy końcowej wskazują, że **ogólna odpowiedź na leczenie stanowiąca drugorzędowy punkt końcowy badania występowała istotnie statystycznie częściej w grupie pembrolizumabu** w porównaniu do grupy SoC (OR=1,66).

Co więcej, należy zauważyć, że **mediana czasu trwania odpowiedzi** na leczenie (DOR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 luty 2021 r.) **nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu [95%CI: 2,3+; 53,5+]**, w grupie SoC wynosiła natomiast 10,6 mies. [95%CI: 2,8; 48,3+] wskazując na dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu. Potwierdza to również **istotnie statystycznie większy w grupie pembrolizumabu niż SoC** odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq 24$  mies. (83% vs 35%, OR=9,33; data odcięcia 19 luty 2020 r.).

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR; data odcięcia 19 luty 2020 r.) była z kolei zbliżona w obydwu grupach: 2,2 [zakres: 1,8-18,8] mies. w grupie PEM i 2,1 [zakres: 1,7-24,9] mies. w grupie opieki standardowej.

Odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie był większy w grupie leczonej pembrolizumabem (OR=3,08 [95%CI: 1,18; 8,05],  $p<0,05$ ), przy również większym odsetku chorych z progresją choroby w grupie leczonej pembrolizumabem (OR=2,96 [95%CI: 1,64; 5,36],  $p=0,0003$ ). Może to wynikać z opóźnionego efektu działania leczenia immunonkologicznego do 6 miesiąca i skrzyżowania krzywych KM dla PFS. Po tym okresie zaobserwowano bardzo wyraźne rozdzielenie krzywych dla pembrolizumabu i chemioterapii, co wskazuje na znaczące długoterminowe korzyści pembrolizumabu. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 10,6 miesiąca w grupie SoC. Dodatkowo, wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią po 24 miesiącach, 83% chorych w grupie pembrolizumabu utrzymało odpowiedź na leczenie, w porównaniu z 35% chorych w grupie chemioterapii. Finalnie stosowanie pembrolizumabu vs SoC związane było z niższym o ok. 40% ryzykiem progresji lub zgonu.

- wyników zgłaszanych przez pacjenta (PROs), dotyczących jakości życia i objawów choroby

Ocena jakości życia (dokładniej różnicy LSM dla zmian w 18 tyg. vs wartości początkowe) wg EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, EQ-5D-3L VAS i EQ-5D-3L HUS była **istotnie statystycznie korzystniejsza w ramieniu pembrolizumabu niż SoC**. Co więcej,

różnice te były **istotne klinicznie** w przypadku kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 GHS/QOL i EQ-5D-3L VAS.

Analizując wyniki EORTC QLQ-C30, u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie pembrolizumabu** (w porównaniu z SoC) nastąpiła poprawa stanu zdrowia: OR=2,75 [95%CI: 1,54; 4,88], p=0,0006; RD=0,18 [95% CI: 0,08; 0,27], NNT<sub>18tyg.</sub>=6 [95% CI: 4,13], a także u **istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych pembrolizumabu**, nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,89], p=0,02; RD=-0,13 [95%CI: -0,24; -0,03], p=0,01; NNT<sub>18tyg.</sub>=na.

Dodatkowo (na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30) wykazano, że **czas do pogorszenia się stanu zdrowia jest istotnie statystycznie dłuższy w grupie pembrolizumabu** w porównaniu z SoC w domenie dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QOL: HR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,98], p=0,019), jak i funkcjonowania w sferze fizycznej, funkcjonowania w sferze społecznej oraz zmęczenia.

Ogólny profil bezpieczeństwa był istotnie statystycznie korzystniejszy w grupie pembrolizumabu bądź porównywalny pomiędzy grupami pembrolizumabu i SoC w przypadku większości zdarzeń niepożądanych.

**Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM** obserwowano występowanie:

- wybranych zdarzeń niepożądanych takich jak: biegunka (OR=0,49 [95%CI: 0,30; 0,77], p=0,002; RD=-0,18 [95%CI: -0,29; -0,07], p=0,002; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), wymioty (OR=0,47 [95%CI: 0,28; 0,78], p=0,004; RD=-0,15 [95%CI: -0,26; -0,05], p=0,003; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), hipokaliemia (OR=0,46 [95%CI: 0,22; 0,94], p=0,03; RD=-0,08 [95%CI: -0,16; -0,01], p=0,03; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  łącznie (OR=0,37 [95%CI: 0,22; 0,61], p=0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,32; -0,11], p<0,0001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na);
- wybranych zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  takich jak: hipokaliemia (OR=0,20 [95%CI: 0,04; 0,93], p=0,04; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], p=0,03; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), spadek liczby neutrofilii (OR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,26], p=0,004; RD=-0,17 [95%CI: -0,23; -0,11], p<0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na), neutropenia (OR=0,02 [95%CI: 0,00; 0,29], p=0,005; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], p<0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,24], p<0,0001; RD=-0,19 [95%CI: -0,26; -0,12], p<0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  związanych z leczeniem (OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], p<0,00001; RD=-0,45 [95%CI: -0,55; -0,35], p<0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na);
- zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania takich jak reakcje związane z wlewem leku (OR= 0,24 [95%CI: 0,07; 0,88], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,02; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na).

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania pembrolizumabu i SoC, świadczą one o **przewadze skuteczności pembrolizumabu nad standardową opieką przy profilu bezpieczeństwa korzystniejszym w zakresie wielu punktów końcowych**. Uwzględniając ponadto krzywą Kaplana-Meiera (dotyczącą PFS) - stosowanie pembrolizumabu (w porównaniu do SoC) jest klinicznie korzystniejsze wraz z upływem czasu.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego pembrolizumab w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami i niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania u dorosłych, może zostać uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do opieki standardowej, złożonej z FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/panitumumab lub FOLFIRI + bewacyzumab. Pembrolizumab charakteryzuje się także co najmniej zbliżonym profilem bezpieczeństwa co obecnie praktykowane strategie terapeutyczne, stąd można wnioskować, że jego stosowanie jest klinicznie korzystniejsze (w stosunku do wybranych komparatorów). Warto podkreślić również, że zastosowanie jednego leku jest dla chorego mniejszym obciążeniem, zarówno psychicznym jak i fizycznym, niż zastosowanie kombinacji 3 lub 4 preparatów, zwłaszcza jeśli jest to związane z dodatkową korzyścią kliniczną. Pembrolizumab został zarejestrowany przez EMA stosunkowo niedawno (21.01.2021 r.), mimo tego już znajduje zastosowanie w większości opublikowanych od tamtego momentu wytycznych klinicznych. Ponadto aktualnie w Polsce (dostępne są wytyczne PTOK z 2015 r.) nie istnieją zalecenia dedykowane chorym z przerzutowym CRC z MSI-H/dMMR, a w wielu przypadkach zastosowanie leczenia, uwzględniającego wymienione zaburzenia może mieć kluczowe znaczenia dla życia i zdrowia chorego. Uwzględniając powyżej wymienione argumenty pembrolizumab wydaje się być najlepszą, aktualnie dostępną na polskim rynku, opcją terapeutyczną dla chorych na przerzutowego CRC z MSI-H/dMMR.

Należy również zwrócić uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

**Podsumowując, pembrolizumab jest schematem o większej, od aktualnie stosowanych strategii terapeutycznych, skuteczności i profilu bezpieczeństwa korzystniejszym w zakresie wielu punktów końcowych. Pembrolizumab stanowi nową opcję terapeutyczną, dedykowaną dotychczas nieuwzględnianym w polskich wytycznych zaburzeniom MSI-H i dMMR, które towarzyszą przerzutowemu rakowi jelita grubego.**

## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Komparator dla pembrolizumabu stanowi opieka standardowa (SoC), w której w skład w Polsce wchodzi FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab, jednakże w ramach kryteriów włączenia do przeglądu spodziewając się różnic w standardowej opiece w badaniach klinicznych i w związku z tym braku badań odpowiadających w 100% praktyce klinicznej w Polsce, poszukiwano w ramach przeglądu badań z szeroko zdefiniowanym SoC (FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI/CAPOX +/- cetuksymab/panitumumab/bewacyzumab). W przypadku schematów refundowanych w Polsce wchodzących w skład SoC dawkowanie ich powinno być zgodne z programem lekowym leczenia zaawansowanego raka jelita grubego (w przypadku FOLFOX oznacza dowolny schemat dawkowania; Obwieszczenie MZ).

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 17 stycznia 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u dorosłych chorych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR) w porównaniu z SoC. Ze względu na brak panitumumabu w SoC w odnalezionych badaniach, poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie pembrolizumabu z panitumumabem + FOLFOX/FOLFIRI przez wspólny komparator. Poszukiwano również badań pozwalających na ocenę efektywności praktycznej pembrolizumabu u chorych z mCRC.

Do dnia 17 stycznia 2022 r. zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (badanie KEYNOTE-177) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w porównaniu z opieką standardową (FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/bewacyzumab) w populacji dorosłych chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, a więc odpowiadającej wnioskowanej populacji. Nie odnaleziono badań randomizowanych pozwalających na porównanie pośrednie pembrolizumabu ze schematem leczenia FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab przez wspólny komparator, jak również badań wtórnych czy dotyczących efektywności praktycznej dla pembrolizumabu, spełniających wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia.

Jednakże w związku z wcześniej zaaprobowaną przez AOTMiT porównywalną skutecznością schematów panitumumab + FOLOX i panitumumab + FOLFIRI z odpowiednio cetuksymab + FOLFOX i cetuksymab + FOLFIRI (AOTMiT BIP – Zlecenia nr 84/2020 i 165/2019), **można przyjąć, że wyniki z badania KEYNOTE-177 odpowiadają porównaniu pembrolizumabu ze standardową praktyką kliniczną w Polsce (tj. zdefiniowanemu komparatorowi). Ponadto należy podkreślić, że agencja NICE również stwierdziła, że cetuksymab i panitumumab są równie skuteczne (NICE TA439, NICE TA709).**

Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla PEM vs SoC w oparciu o badanie KEYNOTE-177 przedstawiono w Tab. 58 i Tab. 59.

Tab. 58. Wyniki analizy skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies. (analiza końcowa dla PFS)</u></p> <p>Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 16,5 [95%CI: 5,4; 32,4] mies. w ramieniu pembrolizumabu oraz 8,2 [95%CI: 6,1; 10,2] mies. Stosowanie pembrolizumabu vs opieka standardowa związane było z <b>istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji lub zgonu o 40%</b> (HR=0,60 [95%CI: 0,45; 0,80], p=0,0002).</p> <p>Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia wolnego od progresji początkowo znajdują się w zbliżonym położeniu. Oddzielają się w ok. 6 miesiącu - krzywa dotycząca pembrolizumabu znacząco się spłaszcza w porównaniu z krzywą dotyczącą standardowej opieki, co utrzymuje się w czasie.</p> <p>Ponieważ naruszono założenie proporcjonalności ryzyk (hazardów), przeprowadzono analizę ograniczonego średniego czasu przeżycia (RMST). Szacowany ograniczony średni czas przeżycia dla PFS po 24 mies. wyniósł 13,7 [95% CI: 12,0; 15,4] mies. w grupie PEM i 10,8 [95% CI: 9,4; 12,2] mies. w grupie SoC.</p> <p><b>Korzyści pembrolizumabu</b> dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby były konsekwentnie obserwowane w <b>większości podgrup</b> pacjentów, uwzględniających m.in. podział wg wieku, płci, pochodzenia, obecności mutacji BRAF, KRAS lub NRAS, czy umiejscowienia nowotworu.</p> <p><b>Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu w 12 i 24 mies. terapii był istotnie statystycznie większy w grupie PEM</b> w porównaniu do grupy SoC (odpowiednio: OR=2,13 [95% CI: 1,35; 3,36], p=0,001, RD=0,19 [95% CI: 0,08; 0,30], p=0,0009, NNT<sub>12 mies.</sub>=6 [95% CI: 4; 14] i OR=4,04 [95% CI: 2,42; 6,75], p&lt;0,00001, RD=0,30 [95% CI: 0,19; 0,40], p&lt;0,00001, NNT<sub>24 mies.</sub>=4 [95% CI: 3; 6]).</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji ok. 44 mies. (dodatkowo)</u></p> <p>W przypadku daty odcięcia dla analizy końcowej pod kątem OS mediana PFS wyniosła 16,5 miesiąca w porównaniu z 8,2 miesiąca (HR=0,59 [95%CI: 0,45; 0,79]), ale nie była formalnie testowana zgodnie z planem analizy.</p>
Przeżycie całkowite (OS)	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies. (dojrzałość danych 66%)</u></p> <p>Na tym etapie analizy obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pembrolizumabu i opieki standardowej pod względem częstości występowania zgonów: OR=0,71 [95%CI: 0,45; 1,12], p=ns; RD=-0,08 [95%CI: -0,19; 0,03], p=ns, NNT=na.</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji ok. 44 mies. (analiza końcowa dla OS)</u></p> <p><b>Wykazano trend w kierunku redukcji ryzyka zgonu podczas stosowania PEM w porównaniu do SoC o 26%</b> (HR=0,74 [95%CI: 0,53; 1,03], p=0,0359), jednak nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej (zgodnie z informacjami podanymi w abstrakcie Andre 2021 wartość p musiałaby wynieść 0,0246 do stwierdzenia istotności wyniku OS). Mediana OS nie została osiągnięta w ramieniu PEM a w ramieniu SoC wyniosła 36,7 mies. Analiza wrażliwości według modelu RPSFTM i IPCW wykazała, że HR dla OS wyniósł odpowiednio 0,66 [95%CI: 0,42; 1,04] i 0,77 [95%CI: 0,44; 1,38].</p> <p><b>Należy pamiętać, że efekt crossover (przejścia chorych między grupami) jest czynnikiem wpływającym na ocenę całkowitego przeżycia. W momencie daty odcięcia danych (19 luty 2021 r.) 56 ze 154 pacjentów (36%) losowo przydzielonych do grupy SoC przeszło do grupy pembrolizumabu po potwierdzeniu progresji choroby. Dodatkowo 37 pacjentów w grupie otrzymującej SoC otrzymało terapię anty-PD-1 lub anty-PD-L1 poza</b></p>



Punkt końcowy	Wyniki
	<p>badaniem – efektywny współczynnik przejścia na anty-PD-1 lub anty-PD-L1 wyniósł 60% w populacji ITT.</p>
<p><b>Odpowiedź na leczenie</b></p>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>Ze zbliżoną częstością w ramionach PEM i SoC raportowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR; drugorzędowy punkt końcowy): OR=1,57 [95%CI: 0,99; 2,50], p=ns; RD=0,11 [95%CI: -0,001; 0,21], p=ns; NNT<sub>32,4 mies.</sub>=na;</li> <li>częściowej odpowiedzi na leczenie (PR): OR=1,18 [95%CI: 0,72; 1,91], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,07; 0,14], p=ns; NNT<sub>32,4 mies.</sub>=na.</li> </ul> <p><b>Istotnie statystycznie częściej w ramieniu SoC (w porównaniu z PEM) występowały:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita odpowiedź na leczenie (CR): OR=3,08 [95%CI: 1,18; 8,05], p=0,02; RD=0,07 [95%CI: 0,01; 0,13], p=0,02; NNT<sub>32,4mies.</sub>=14 [95%CI: 8; 73];</li> <li>progresja choroby (PD): OR=2,96 [95%CI: 1,64; 5,36], p=0,0003; RD=0,17 [95%CI: 0,08; 0,26], p=0,0002; NNT<sub>32,4mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 13].</li> </ul> <p>Choroba stabilna występowała istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu pembrolizumabu (w porównaniu z SoC): OR=0,36 [95%CI: 0,22; 0,60], p&lt;0,0001; RD=-0,21 [95%CI: -0,31; -0,11], p&lt;0,0001; NNT<sub>32,4 mies.</sub>=na.</p> <p><b>Istotnie statystycznie większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie ≥24 mies. w populacji chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie występował w grupie PEM w porównaniu z SoC:</b> OR=9,33; [95%CI: 3,93; 22,16], p&lt;0,00001; RD=0,48 [95%CI: 0,32; 0,64], p&lt;0,00001; NNT<sub>32,4mies.</sub>=3 [95% CI: 2; 4].</p> <p>Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (TTR) była podobna w obu grupach: 2,2 miesiące w grupie pembrolizumabu i 2,1 miesiąca w grupie kontrolnej.</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) nie została osiągnięta [95%CI: 2,3+; 41,4+]<sup>6</sup> w grupie pembrolizumabu i wyniosła 8,3 miesiąca [95%CI: 4,6; NR] w grupie kontrolnej.</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji ok. 44 mies.</u></p> <p>Wyniki analizy końcowej wskazują, że <b>ogólna oraz całkowita odpowiedź na leczenie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC</b> (odpowiednio: OR=1,66 [95% CI: 1,04; 2,63], p=0,03, RD=0,12 [95% CI: 0,01; 0,23], p=0,03, NNT<sub>44 mies.</sub>=9 [95% CI: 5; 88] oraz OR=3,71 [95% CI: 1,45; 9,51], p=0,006, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,15], p=0,003, NNT<sub>44 mies.</sub>=11 [95% CI: 7; 34].</p> <p>Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania częściowej odpowiedzi na leczenie w grupie PEM i SoC (OR=1,14 [95% CI: 0,70; 1,85], p=ns, RD=0,03 [95% CI: -0,08; 0,13], p=ns, NNT<sub>44 mies.</sub>=na).</p> <p><b>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w analizowanym horyzoncie czasowym (data odcięcia 19 lutego 2021 r.) nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu [95%CI: 2,3+; 53,5+], w grupie SoC wynosiła natomiast 10,6 mies. [95%CI: 2,8; 48,3+].</b></p>

<sup>6</sup> Znak „+” wskazuje na brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny.

Punkt końcowy	Wyniki
<p>Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby</p>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>Porównując pomiędzy grupami (PEM vs SoC) wyniki osiągnięte dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, otrzymano <b>istotną statystycznie i klinicznie różnicę na korzyść stosowania pembrolizumabu</b> (różnica LSM dla zmian w 18 tyg. w odniesieniu do wartości początkowych: 8,96 [95%CI: 4,24; 13,69], p=0,0002). Wynik w EQ-5D-3L VAS również był <b>istotny statystycznie i klinicznie na korzyść PEM</b>: 7,38 [95%CI: 2,82; 11,93], p=0,0016. W przypadku wyniku w EQ-5D-3L wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami (różnica LSM: 0,05 [95% CI: 0,00; 0,10], p=0,031), jednak otrzymany wynik był poniżej progu minimalnej różnicy istotnej klinicznie.</p> <p>Analizując wyniki EORTC QLQ-C30, u <b>istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie PEM</b> (w porównaniu z SoC) nastąpiła poprawa stanu zdrowia: OR=2,75 [95%CI: 1,54; 4,88], p=0,0006; RD=0,18 [95% CI: 0,08; 0,27], NNT<sub>18tyg.</sub>=6 [95% CI: 4,13], a także u <b>istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych leczonych PEM</b>, nastąpiło pogorszenie stanu zdrowia: OR=0,54 [95%CI: 0,32; 0,89], p=0,02; RD=-0,13 [95%CI: -0,24; -0,03], p=0,01; NNT<sub>18tyg.</sub>=na. Porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach charakteryzował się stabilnym stanem zdrowia: OR=0,83 [95%CI: 0,53; 1,32], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,16; 0,07], p=ns; NNT<sub>18tyg.</sub>=na.</p> <p>Zgodnie z wynikami EORTC QLQ-C30, <b>czas do pogorszenia się stanu zdrowia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie PEM</b> w porównaniu do SoC w następujących domenach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QOL): HR=0,61 [95%CI: 0,38; 0,98], p=0,019;</li> <li>• funkcjonowanie w sferze fizycznej (PF): HR=0,50 [95%CI: 0,32; 0,81], p=0,0016;</li> <li>• funkcjonowanie w sferze społecznej (SF): HR=0,53 [95%CI: 0,32; 0,87], p=0,0050;</li> <li>• zmęczenie: HR=0,48 [95%CI: 0,33; 0,69], p&lt;0,0001.</li> </ul> <p>W domenie dotyczącej nietrzymana moczu, otrzymana na korzyść stosowania PEM różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie: HR=0,43 [95%CI: 0,14; 1,31], p=ns. Mediana czasu do pogorszenia się stanu zdrowia została osiągnięta jedynie w domenie dotyczącej zmęczenia dla grupy SoC: 2,1 [95%CI: 1,6; 4,4].</p>

Tab. 59. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p><b>Istotnie statystycznie rzadziej w grupie pembrolizumabu</b> (w porównaniu z grupą opieki standardowej) raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>biegunkę (44% vs 62%): OR=0,49 [95% CI: 0,30; 0,77], p=0,002, RD=-0,18 [95% CI: -0,29; -0,07], p=0,002, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>zmęczenie (38% vs 50%): OR=0,60 [95% CI: 0,38; 0,96], p=0,03, RD=-0,12 [-0,24; -0,01], p=0,03, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>zmniejszony apetyt (24% vs 41%): OR=0,45 [95% CI: 0,27; 0,74], p=0,002, RD=-0,17 [95% CI: -0,28; -0,07], p=0,001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>wymioty (22 vs 37%): OR=0,47 [95% CI: 0,28; 0,78], p=0,004, RD=-0,15 [95% CI: -0,26; -0,05], p=0,003, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>hipokaliemię (8% vs 17%): OR=0,46 [95% CI: 0,22; 0,94], p=0,03, RD=-0,08 [95% CI: -0,16; -0,01], p=0,03, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>spadek liczby neutrofilii (1% vs 23%): OR=0,04 [95% CI: 0,01; 0,19], p&lt;0,0001, RD=-0,22 [95% CI: -0,29; -0,15], p&lt;0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>neutropenię (2% vs 21%): OR=0,08 [95% CI: 0,02; 0,25], p&lt;0,0001, RD=-0,19 [95% CI: -0,26; -0,12], p&lt;0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</li> </ul> <p>Ze zbliżoną częstością w grupie PEM i SoC występowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane łącznie (97% vs 99%);</li> <li>ból brzucha (24% vs 29%);</li> <li>anemia (18% vs 22%);</li> <li>nadciśnienie (12% vs 11%).</li> </ul>
Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p><b>Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM</b> w porównaniu z SoC występowały zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia (56% vs 78%: OR=0,37 [95% CI: 0,22; 0,61], p=0,0001, RD=-0,21 [95% CI: -0,32; -0,11], p&lt;0,0001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na) w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hipokaliemia (1% vs 6%): OR=0,20 [95% CI: 0,04; 0,93], p=0,04, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,03, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>spadek liczby neutrofilii (0% vs 17%): OR=0,02 [95% CI: 0,00; 0,26], p=0,004, RD=-0,17 [95% CI: -0,23; -0,11], p&lt;0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>neutropenia (0% vs 15%): OR=0,02 [95% CI: 0,00; 0,29], p=0,005, RD=-0,15 [95% CI: -0,21; -0,09], p&lt;0,00001, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</li> </ul> <p>Wykazano trend w kierunku mniejszej częstości występowania zmniejszonego apetytu w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej: OR=0,06 [95% CI: 0,00; 1,05], p=ns, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,01], p=0,01, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</p> <p>Ze zbliżoną częstością obserwowano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>biegunki (6% vs 11%);</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmęczenia 4% vs 9%);</li> <li>• bólu brzucha (5% vs 6%);</li> <li>• wymiotów (1% vs 5%);</li> <li>• anemii (5% vs 10%);</li> <li>• nadciśnienia (7% vs 5%).</li> </ul>
<b>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie PEM i SoC: OR=1,18 [0,59; 2,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,06; 0,09], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</p>
<b>Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem</b>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane, zakończone zgonem występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (PEM vs SoC): OR=0,79 [95%CI: 0,26; 2,42], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns, NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</p>
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały <b>istotnie statystycznie rzadziej</b> w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC: OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,24], p&lt;0,0001; RD=-0,19 [95%CI: -0,26; -0,12], p&lt;0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji ok. 44 mies.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały <b>istotnie statystycznie rzadziej</b> w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC: OR=0,06 [95%CI: 0,01; 0,24], p&lt;0,0001; RD=-0,19 [95%CI: -0,26; -0,12], p&lt;0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na.</p>
<b>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem</b>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem występowały <b>istotnie statystycznie rzadziej</b> w grupie PEM w porównaniu z SoC: OR=0,14 [95%CI: 0,09; 0,24], p&lt;0,00001; RD=-0,44 [95%CI: -0,54; -0,34], p&lt;0,00001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji ok. 44 mies.</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem występowały <b>istotnie statystycznie rzadziej</b> w grupie PEM w porównaniu z SoC: OR=0,14 [95%CI: 0,08; 0,23], p&lt;0,00001; RD=-0,45 [95%CI: -0,55; -0,35], p&lt;0,00001; NNH<sub>44mies.</sub>=na.</p>
<b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania</b>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p><b>Istotnie statystycznie rzadziej</b> w grupie PEM (w porównaniu z SoC) występują reakcje związane z wlewem leku (OR= 0,24 [95%CI: 0,07; 0,88], p=0,03; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,01], p=0,02; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na).</p> <p>Istotnie statystycznie rzadziej w grupie SoC w porównaniu z PEM występowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ZN specjalnego zainteresowania łącznie: OR=3,08 [95%CI: 1,69; 5,62], p=0,0002; RD=0,18 [95%CI: 0,09; 0,27], p&lt;0,0001; NNH<sub>32,4mies.</sub>=6 [95%CI: 4; 12];</li> </ul>

Punkt końcowy	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>niedoczynność tarczycy: OR=6,62 [95%CI: 1,91; 22,88], p=0,0003; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,0004; NNH<sub>32,4mies.</sub>=7 [95%CI: 7;22];</li> <li>zapalenie okrężnicy: OR=21,00 [95%CI: 1,22; 361,76], p=0,04; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,11], p=0,002; NNH<sub>32,4mies.</sub>=16 [95%CI: 10;41].</li> </ul>
<p><b>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia ≥3</b></p>	<p><u>Mediana czasu obserwacji 32,4 mies.</u></p> <p>ZN specjalnego zainteresowania stopnia ≥3 łącznie występowały <b>istotnie statystycznie częściej</b> w grupie PEM niż w grupie SoC (OR=4,70 [95%CI: 1,32; 16,72], p=0,007; RD=0,07 [95%CI: 0,02; 0,12], p=0,007; NNH<sub>32,4mies.</sub>=15 [95%CI: 9; 53]).</p> <p>Wykazano trend w kierunku większej częstości występowania zapalenia okrężnicy w grupie PEM w porównaniu do grupy SoC, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=10,63 [95% CI: 0,58; 193,98], p=ns, RD=0,03 [95% CI: 0,002; 0,06], p=0,04, NNH<sub>32,4 mies.</sub>=31 [95% CI: 16; 545].</p> <p>Z porównywalną częstością w obydwu grupach (PEM vs SoC) występowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>reakcje związane z wlewem leku: OR=0,31 [95%CI: 0,01; 7,66], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na;</li> <li>niedoczynność tarczycy: OR=nie oszacowano, RD=0,00 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH<sub>32,4mies.</sub>=na.</li> </ul>

## 13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, MSD) w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego (CRC) z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami oraz obecną praktykę kliniczną, wybrano FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab oraz FOLFIRI + bewacyzumab jako terapie wchodzące w skład obecnej opieki standardowej (SoC) w Polsce, stanowiące komparatory dla pembrolizumabu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio porównującego stosowanie pembrolizumabu z wybranymi komparatorami, określanymi mianem opieki standardowej (SoC). Włączone badanie nie uwzględniało jednak porównania z FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab, stąd na podstawie zleceń, zaaprobowanych przez AOTMiT (zlecenia nr 84/2020 i 165/2019), stwierdzono że panitumumab w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI charakteryzuje się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem co cetuksymab w skojarzeniu z FOLFOX/FOLFIRI. Z tego powodu w analizie przyjęto, że panitumumab + FOLFOX/FOLFIRI wchodzi w skład komparatora określonego jako opieka standardowa bez zmiany skuteczności SoC przyjętej z badania KEYNOTE-177.

Wyniki bezpośredniego porównania PEM z SoC w badaniu KEYNOTE-177 (u dorosłych chorych na raka jelita grubego z przerzutami i MSI-H/dMMR) wskazują **na większą skuteczność** pembrolizumabu w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. PFS i OS – istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji lub zgonu o ok. 40% oraz wyraźny trend w kierunku mniejszego o 26% ryzyka wystąpienia zgonu w grupie pembrolizumabu pomimo efektu *crossover* w ramieniu SoC) oraz drugorzędowego punktu końcowego (odsetek chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie) i dodatkowych punktów końcowych (dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu i większy odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq$  24 mies. oraz lepsze wyniki dla pembrolizumabu w odniesieniu do oceny jakości życia), przy **profilu bezpieczeństwa korzystniejszym w zakresie wielu punktów końcowych** w stosunku do opieki standardowej.

Wprowadzenie do finansowania pembrolizumabu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o większej skuteczności od aktualnie stosowanych strategii leczenia, które ponadto nie są dedykowane rakowi jelita grubego z przerzutami (mCRC) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (MSI-H/dMMR). Stosowanie pembrolizumabu jest zalecane we wszystkich wytycznych zagranicznych (m.in. NICE, NCCN, NCI), odnoszących się do leczenia mCRC z MSI-H/dMMR. W celu osiągnięcia wysokiej skuteczności leczenia mCRC bardzo ważna jest indywidualnie dobrana strategia terapeutyczna, uwzględniająca jak najwięcej czynników - w tym obecności niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia oraz zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania, która w wielu przypadkach może okazać się kluczowa dla przeżycia chorego.

W związku z tym, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zapisami programu lekowego leczenia zaawansowanego raka jelita grubego, żadna z obecnie refundowanych terapii w

Polsce nie jest dedykowana chorym z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania. Udostępnienie pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

Należy zwrócić również uwagę na wartość dodaną pembrolizumabu w związku z jego znacznie rzadszym dawkowaniem (nawet co 6 tygodni) w porównaniu do terapii wchodzących w skład obecnej opieki standardowej (schematy podawane co 2 tyg. a nawet co tydzień; ma to szczególnie istotne znaczenie w dobie pandemii COVID-19) i podawania bez skojarzenia z chemioterapią (mniej leków to mniejsze obciążenie dla organizmu i mniejsza toksyczność leczenia).

## 14 Aneks

### 14.1 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- 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.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.2 Spis badań włączonych

Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	KEYNOTE-177	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>André, T., et al. (2020). "Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer." <i>New England journal of medicine</i> 383(23): 2207-2218.</li> <li>Andre, T., et al. (2021). "Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial." <i>The lancet. Oncology</i> 22(5): 665-677.</li> </ol> <p><u>Abstrakty:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Andre T, Shiu KK, Kim TW, eet al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500 <i>Journal of Clinical Oncology</i> 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 3500-3500.*</li> <li>André, T., et al. (2020). "Health-related quality of life (HRQoL) in patients (pts) treated with pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy as first-line treatment in microsatellite instability-high (MSI-H) and/or deficient mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Phase III KEYNOTE-177 study." <i>Annals of oncology</i> 31: S409.</li> <li>Andre, T., et al. (2020). "Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE- 177 Study." <i>Journal of clinical oncology</i> 38(18).</li> <li>Diaz, L. A., et al. (2016). "KEYNOTE-177: randomized phase III study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma." <i>Journal for immunotherapy of cancer</i> 4.</li> <li>Diaz, L. A., et al. (2017). "Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (pembro) vs investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC): keynote-177." <i>Journal of clinical oncology</i> 35(15).</li> <li>Diaz, L. A., et al. (2017). "KEYNOTE-177: randomized phase III study of pembrolizumab versus investigatorchoice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma." <i>Journal of clinical oncology</i> 35(4).</li> <li>Diaz, L. A., et al. (2018). "KEYNOTE-177: phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC)." <i>Journal of clinical oncology</i> 36(4).</li> <li>Diaz, L. A., et al. (2016). "KEYNOTE-177: First-line, open-label, randomized, phase III study of pembrolizumab (MK-3475) versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair deficient</li> </ol>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma." Journal of clinical oncology 34(4).
		9. Luis, D., et al. (2016). "First-line pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma: randomized, phase 3 KEYNOTE-177 study." Annals of oncology 27: ii80-.
		10. Shiu, K. K., et al. (2021). "KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer." Journal of clinical oncology 39(3 SUPPL).
		11. Yoshino, T., et al. (2020). "Pembrolizumab vs chemotherapy in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: asia subgroup results of the phase III KEYNOTE-177 study." Annals of oncology 31: S1284-S1285.
		12. Yoshino, T., et al. (2021). "PS1-2 Pembrolizumab vs chemotherapy for MSI-high/dMMR metastatic colorectal cancer: asia subgroup of phase 3 KEYNOTE-177." Annals of oncology 32: S284-.

\* <https://meetinglibrary.asco.org/results/KEYNOTE-177> (dostęp 21.01.2022 r.).

## 14.3 Spis badań wykluczonych

Tab. 61. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
-	-	-
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Sinicrope, F. A., et al. (2018). "Clinical outcome of patients with microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with pembrolizumab." Journal of clinical oncology 36(15).	niewłaściwa populacja
Opracowania wtórne		
1	Casak, S. J., et al. (2021). "FDA approval summary: Pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma." Clinical cancer research 27(17): 4680-4684.	brak cech przeglądu systematycznego
2	Trullas, A., et al. (2021). "The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer." ESMO open 6(3): 100145 -.	brak cech przeglądu systematycznego
3	Wilson, K. C., et al. (2021). "Immune Checkpoint Blockade in Lower Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review." Annals of Surgical Oncology 28(12): 7463-7473.	brak wyników vs zdefiniowane w niniejszej analizie komparatory

Tab. 62. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla panitumumabu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Carrato, A., et al. (2017). "First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD)." <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> 81: 191-202.	niewłaściwy komparator*
2	Douillard, J. Y., et al. (2010). "Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study." <i>Journal of clinical oncology</i> 28(31): 4697-4705.	niewłaściwy komparator*
3	Douillard, J. Y., et al. (2014). "Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer." <i>Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology</i> 25(7): 1346-1355.	niewłaściwy komparator*
4	Douillard, J. Y., et al. (2015). "Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer." <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> 51(10): 1231-1242.	niewłaściwy komparator*
5	Kim, T. W., et al. (2018). "Impact of Emergent Circulating Tumor DNA RAS Mutation in Panitumumab-Treated Chemoresistant Metastatic Colorectal Cancer." <i>Clin Cancer Res</i> 24(22): 5602-5609.	niewłaściwy komparator*
6	Price, T. J., et al. (2014). "Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study." <i>The lancet. Oncology</i> 15(6): 569-579.	niewłaściwy komparator*
7	Rivera, F., et al. (2017). "Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma." <i>International journal of colorectal disease</i> 32(8): 1179-1190.	niewłaściwy komparator*
8	Schwartzberg, L. S., et al. (2014). "PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer." <i>Journal of clinical oncology</i> 32(21): 2240-2247.	niewłaściwy komparator*
9	Siena, S., et al. (2016). "Quality of life during first-line FOLFOX4+panitumumab in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from a randomised controlled trial." <i>ESMO open</i> 1(2): e000041.	niewłaściwy komparator*
10	Wang, J., et al. (2016). "Q-TWIST analysis of panitumumab plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer." <i>Current medical research and opinion</i> 32(3): 459-465.	niewłaściwy komparator*
11	Yoshino, T., et al. (2017). "Rationale for and Design of the PARADIGM Study: randomized Phase III Study of mFOLFOX6 Plus Bevacizumab or Panitumumab in Chemotherapy-naïve Patients	niewłaściwy komparator*

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	With RAS (KRAS/NRAS) Wild-type, Metastatic Colorectal Cancer." Clinical Colorectal Cancer 16(2): 158-163.	

\* nie odpowiada SoC z badania KEYNOTE-177.

## 14.4 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 63. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-177

KEYNOTE-177					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe (PK)	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone bez zaślepienia	192 ośrodki w 23 krajach	chorzy z wcześniej nieleczonym mCRC z MSI-H/dMMR (mediana czasu obserwacji: 32,4 (24,0-28,3) mies. dla daty odcięcia 19 luty 2020 r. oraz 44,5 (36,0; 60,3) mies (PEM) i 44,4 (36,2; 58,6) (SoC) dla daty odcięcia 19 luty 2021 r.)***	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab * (153)</li> <li>chemioterapia (Soc)** (154^)</li> </ul>	<p>Pierwszorządowe PK: PFS i OS</p> <p>Drugorzędowe PK: ORR i punkty oceny bezpieczeństwa</p> <p>Dodatkowe punkty końcowe: czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, odsetki różnych typów odpowiedzi na leczenie oraz odsetek chorych z odpowiedzią <math>\geq 24</math> mies.; wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.</p>	AOTMiT: IIA Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego z wyjątkiem „zaślepienia badaczy i pacjentów” - nieznane^^
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>pisemna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu;</li> <li>dorośli w wieku <math>\geq 18</math> roku życia (w momencie podpisania zgody);</li> <li>lokalnie potwierdzone stadium IV CRC z dMMR lub MSI-H;</li> <li>stopień sprawności (wg skali ECOG ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) 0 lub 1;</li> <li>przewidywana długość życia co najmniej 3 miesiące;</li> <li>dostępna początkowa ocena choroby na podstawie kryteriów RECIST 1.1 (ang. <i>response</i></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze leczenie IV stadium CRC (chorzy mogli otrzymywać wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, dedykowaną CRC, pod warunkiem jej zakończenia najpóźniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem niniejszego badania);</li> <li>aktualne uczestnictwo i przyjmowanie leków w innym badaniu lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu z udziałem czynnika eksperymentalnego i przyjmowanie dedykowanych leków lub stosowanie wyrobu eksperymentalnego w ciągu 4 tygodni od randomizacji;</li> <li>obecność czynnej choroby układu autoimmunologicznego, która wymagała leczenia w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>zdiagnozowany niedobór odporności lub otrzymywanie steroidoterapii lub inne formy leczenia immunosupresyjnego w ciągu 7 dni przed randomizacją;</li> <li>chorzy, którzy otrzymywali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed randomizacją i nie wyzdrowieli (do stanu wyjściowego) z powodu zdarzeń niepożądanych, spowodowanych radioterapią. Chorzy, którzy otrzymywali paliatywną radioterapię do miejsc obwodowych (np. przerzuty do kości) mogą rozpocząć udział w badaniu przed upływem 4 tygodni, pod warunkiem ustąpienia wszystkich ciężkich działań niepożądanych;</li> </ul>			

KEYNOTE-177	
<p><i>evaluation criteria in solid tumors</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywny wynik testu ciążowego, wykonanego w ciągu 72h przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>• kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym zobowiązują się do stosowania odpowiednio zdefiniowanej metody antykoncepcji w trakcie trwania badania - badanie rozpoczyna się przyjęciem pierwszej dawki analizowanego leku i trwa przez 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki w ramieniu chemioterapii oraz 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki w ramieniu pembrolizumabu (w zależności od tego co nastąpi później);</li> <li>• wykazanie ściśle określonych wartości zdefiniowanych parametrów, dotyczących funkcjonowania konkretnych organów (badania wykonywane 10 dni przed rozpoczęciem terapii).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i/lub rakowatością opon mózgowo-rdzeniowych. Chorzy z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem zapewnienia o braku progresji choroby (potwierdzonej wynikami rezonansu magnetycznego) co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki analizowanej interwencji oraz nie stosowali steroidów w celu leczenia przerzutów do mózgu od co najmniej 28 dni przed rozpoczęciem badania. Wyjątek ten nie dotyczy chorych z rakowatością opon mózgowo-rdzeniowych, ponieważ ci pacjenci są wykluczeni z badania niezależnie od stabilności klinicznej;</li> <li>• osoby, które przeszły poważny zabieg chirurgiczny, otwartą biopsję lub mają znaczne obrażenia pourazowe w ciągu 28 dni przed randomizacją;</li> <li>• wcześniejsza terapia inhibitorami punktów kontrolnych (np. anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CTLA-4 itp.);</li> <li>• obecność innego nowotworu złośliwego, który ulega progresji lub wymaga aktywnego leczenia. Wyjątki obejmują nieczerniakowego raka skóry, który został poddany terapii, potencjalnie prowadzącej do wyleczenia, oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>;</li> <li>• osoby, które otrzymały żywą szczepionkę w ciągu 30 dni od planowego rozpoczęcia terapii;</li> <li>• stwierdzenie przez badacza wystąpienia (aktualnie bądź w przeszłości) warunków, terapii lub nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych, które mogłyby zakłócić (bądź zakłócać przez czas trwania analizowanej terapii) wyniki badania lub orzeczenie przez badacza, że udział w badaniu nie leży w najlepszym interesie uczestnika;</li> <li>• wcześniejsze infekcje wirusem HIV, obecne przewlekłe lub ciężkie zapalenie wątroby typu B lub typu C;</li> <li>• obecna lub przebyta śródmiąższowa choroba płuc lub aktywne, nieinfekcyjne zapalenie płuc;</li> <li>• obecność aktywnej infekcji, wymagającej terapii systemowej;</li> <li>• obecność zaburzeń psychiatrycznych lub zespołów uzależnieniowych, które mogłyby interferować z wymaganiami badania;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• pacjent spodziewa się poczęcia lub splodzenia dzieci w ciągu przewidywanego czasu trwania badania, począwszy od wizyty preselekcyjnej przez 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia standardowego lub przez 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.</li> </ul>
<p>Komentarz:</p>	
<p>* Pembrolizumab w dawce 200 mg, przyjmowanej co 3 tygodnie; **Chemioterapia podawana co 2 tygodnie według następujących schematów: 1) mFOLFOX6: oksaliplatyna (dawka: 85 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w infuzji 2-h pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. pierwszego dnia w bolusie i 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. w postaci ciągłej infuzji dożylniej przez kolejne 46-48h); 2) mFOLFOX6 + bewacyzumab (dawka: 5 mg/kg mc. podawane dożylnie pierwszego dnia); 3) mFOLFOX6 + cetuksymab (dawka: 400 mg/ m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 2h infuzji - przy pierwszym podaniu oraz w postaci 1h infuzji - raz w tygodniu); 4) FOLFIRI: irynotekan (dawka: 180 mg/m<sup>2</sup>pc.</p>	

#### KEYNOTE-177

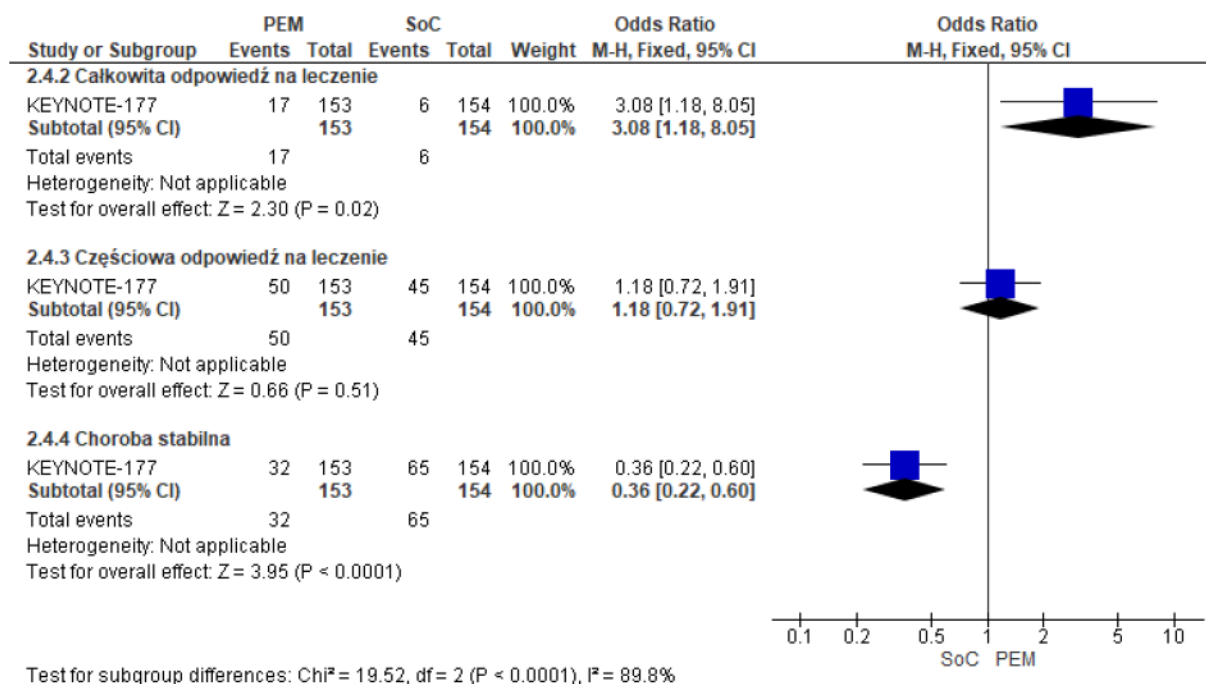
podawany w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), leukoworyna (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawana w postaci 30-90 min. infuzji pierwszego dnia), 5-fluorouracyl (dawka: 400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawany pierwszego dnia w bolusie oraz w dawce 2400 mg/m<sup>2</sup>pc. podawanej w postaci ciągłej infuzji przez kolejne 46-48h); 5) FOLFIRI + bewacyzumab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6); 6) FOLFIRI + cetuksymab (dawka taka jak opisana powyżej w przypadku skojarzenia z mFOLFOX6); \*\*\* wyniki z dłuższego okresu obserwacji (tj. dla daty odcięcia 19 luty 2021 r.) dostępne są jedynie w ramach doniesień konferencyjnych ^11 osób nie otrzymało analizowanych interwencji; ^^ W badaniu KEYNOTE-177 przeżycie wolne od progresji, ogólną odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano według kryteriów RECIST, przez niezależny komitet (zaślepiiony w odniesieniu do stosowanej terapii), stąd można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badania.



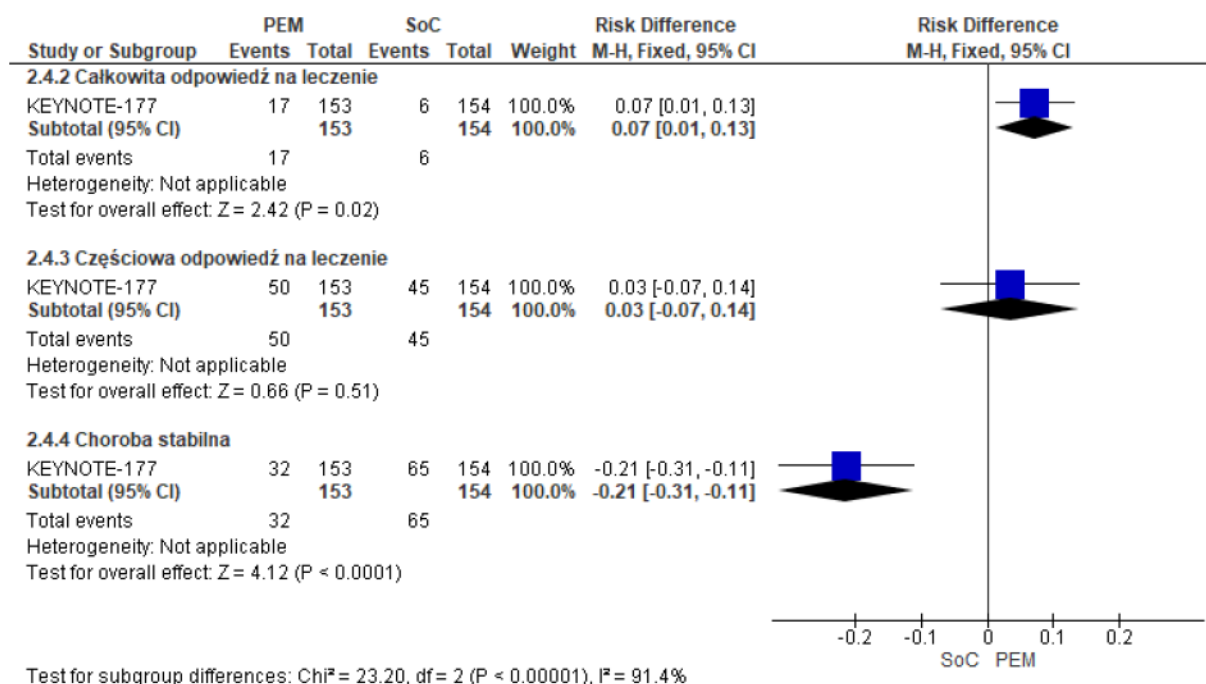
## 14.5 Ocena skuteczności: wykresy typu *forest plot*

### Odsetki odpowiedzi na leczenie

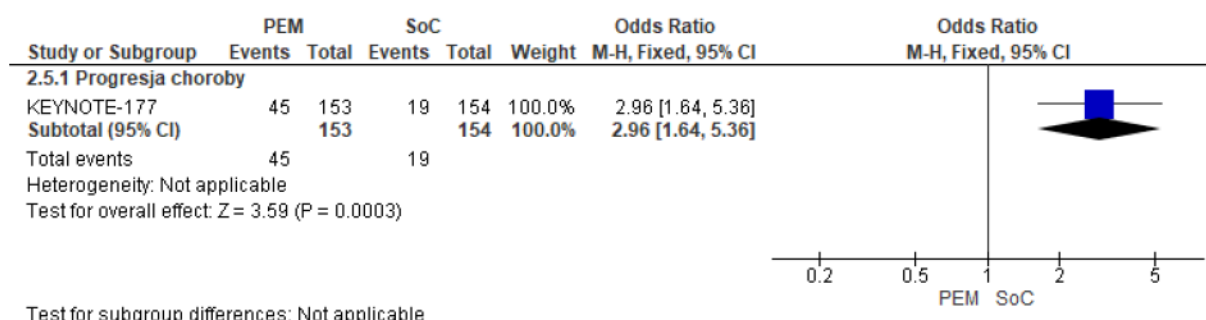
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 1 (OR).



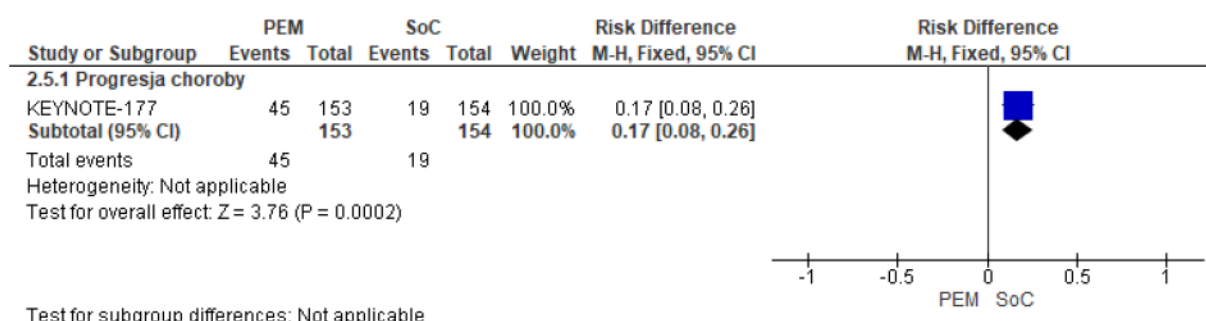
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 1 (RD).



Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 2 (OR).



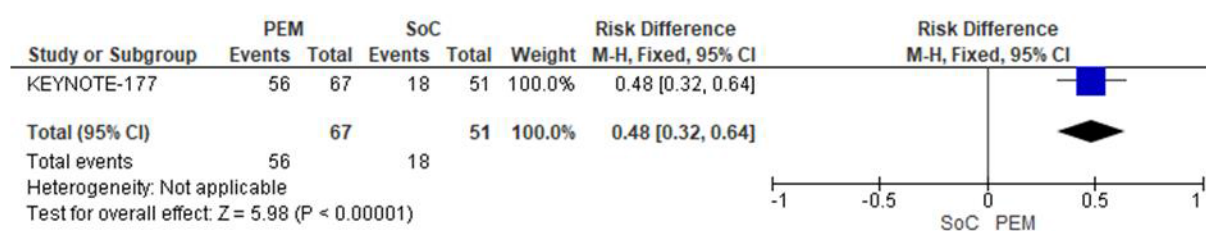
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 2 (RD).



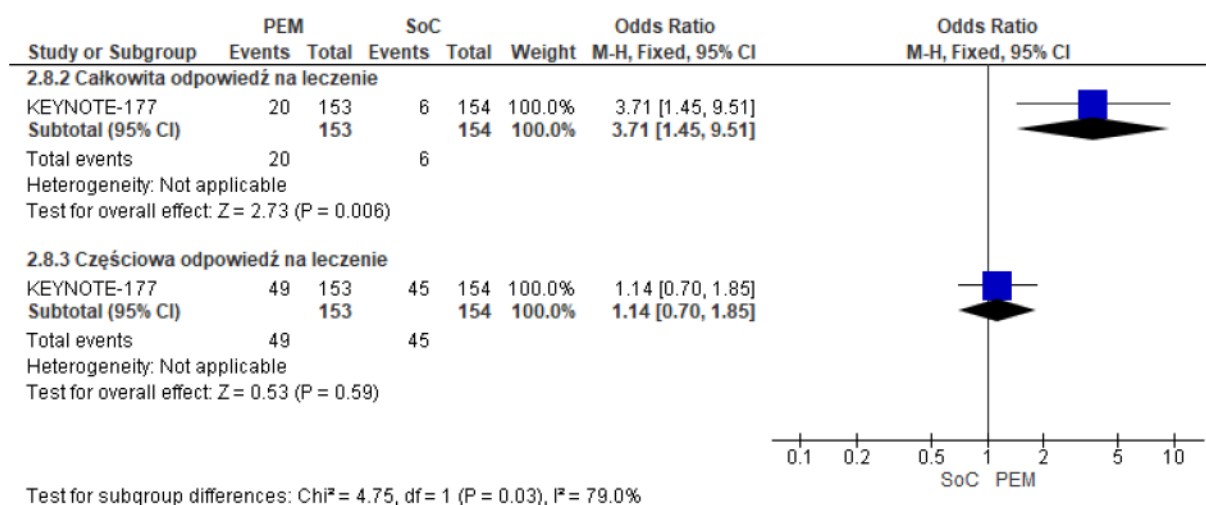
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq 24$  mies. (OR).



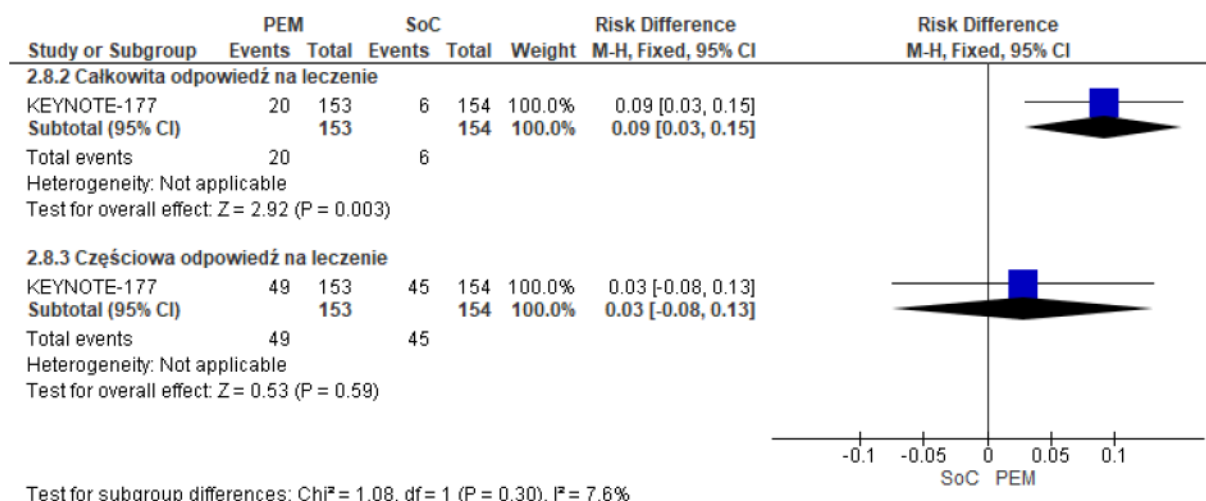
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie  $\geq 24$  mies. (RD).



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (OR).

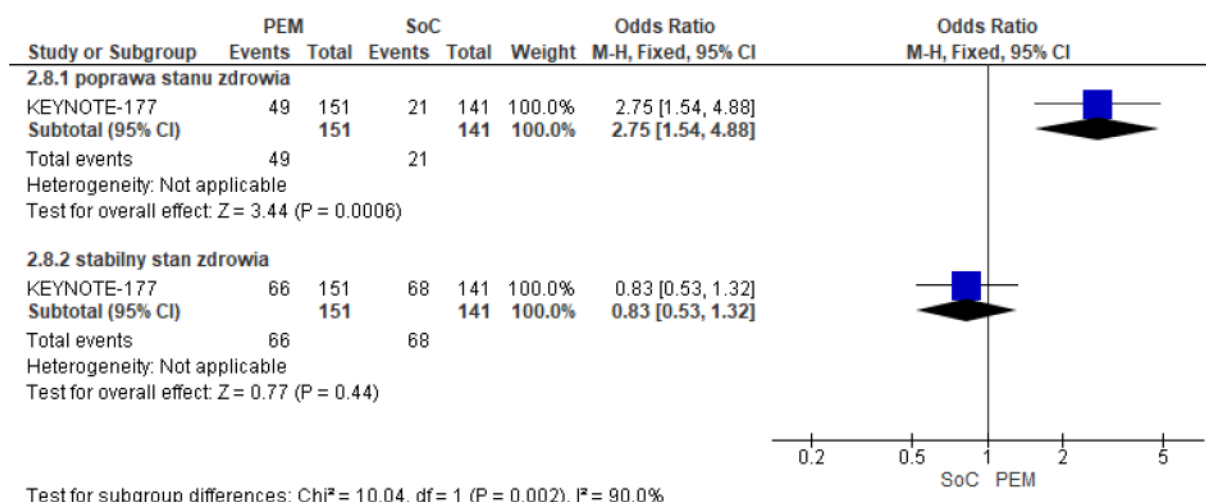


Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (RD).

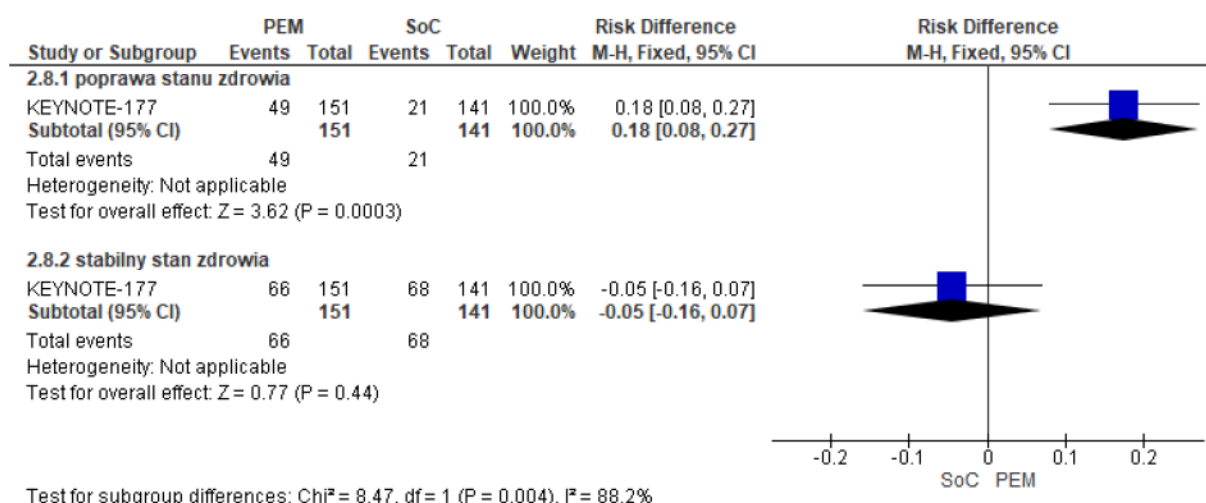


Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby

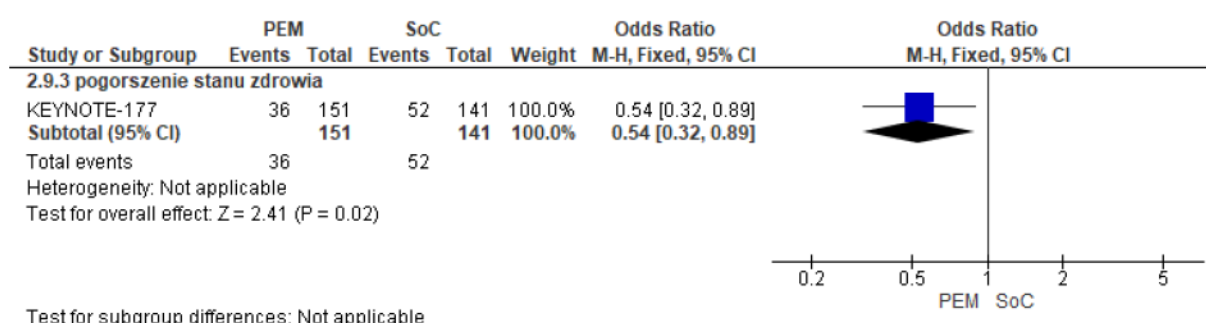
Rys. 30. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowała poprawa stanu zdrowia lub stabilny stan zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (OR).



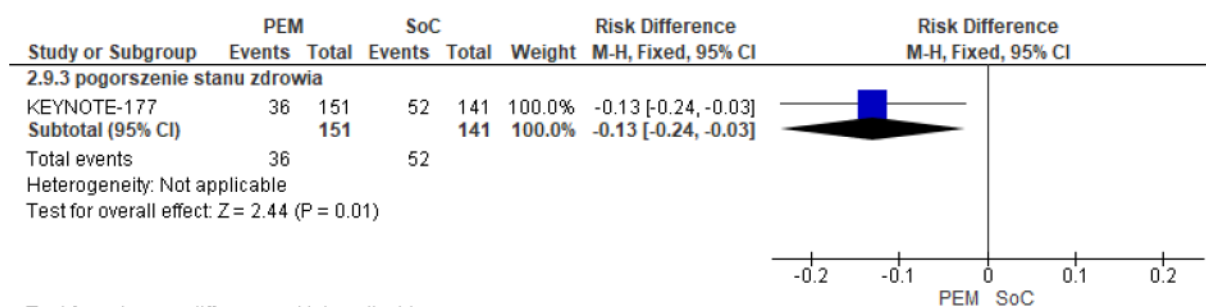
Rys. 31. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowała poprawa stanu zdrowia lub stabilny stan zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (RD).



Rys. 32. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowało pogorszenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (OR).



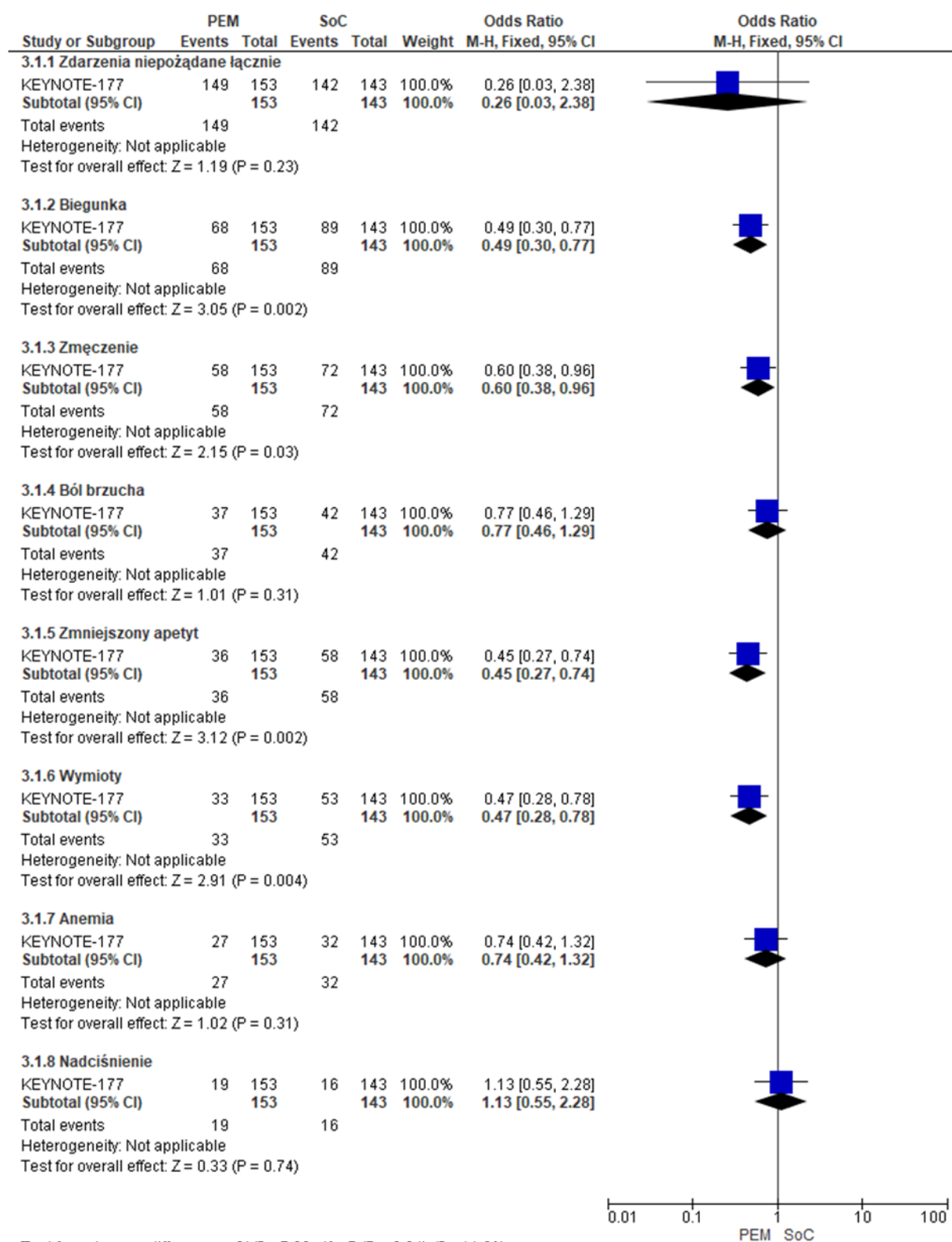
Rys. 33. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowało pogorszenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (RD).



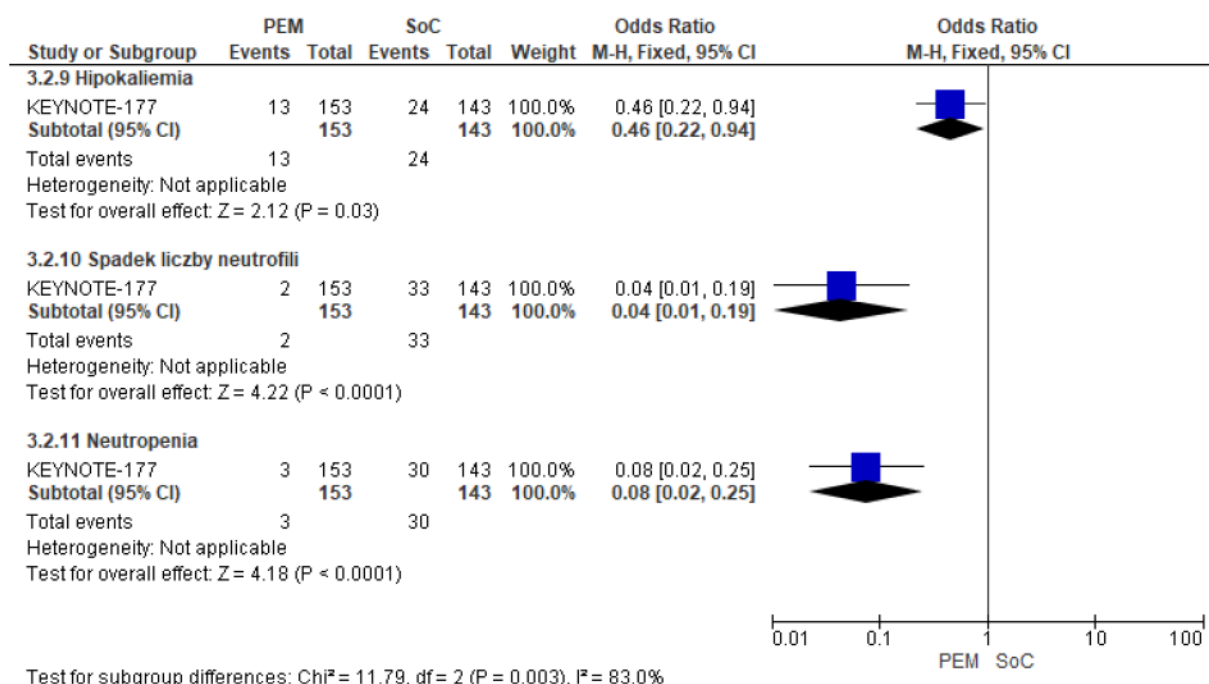
## 14.6 Ocena bezpieczeństwa: wykresy typu *forest plot*

### Zdarzenia niepożądane

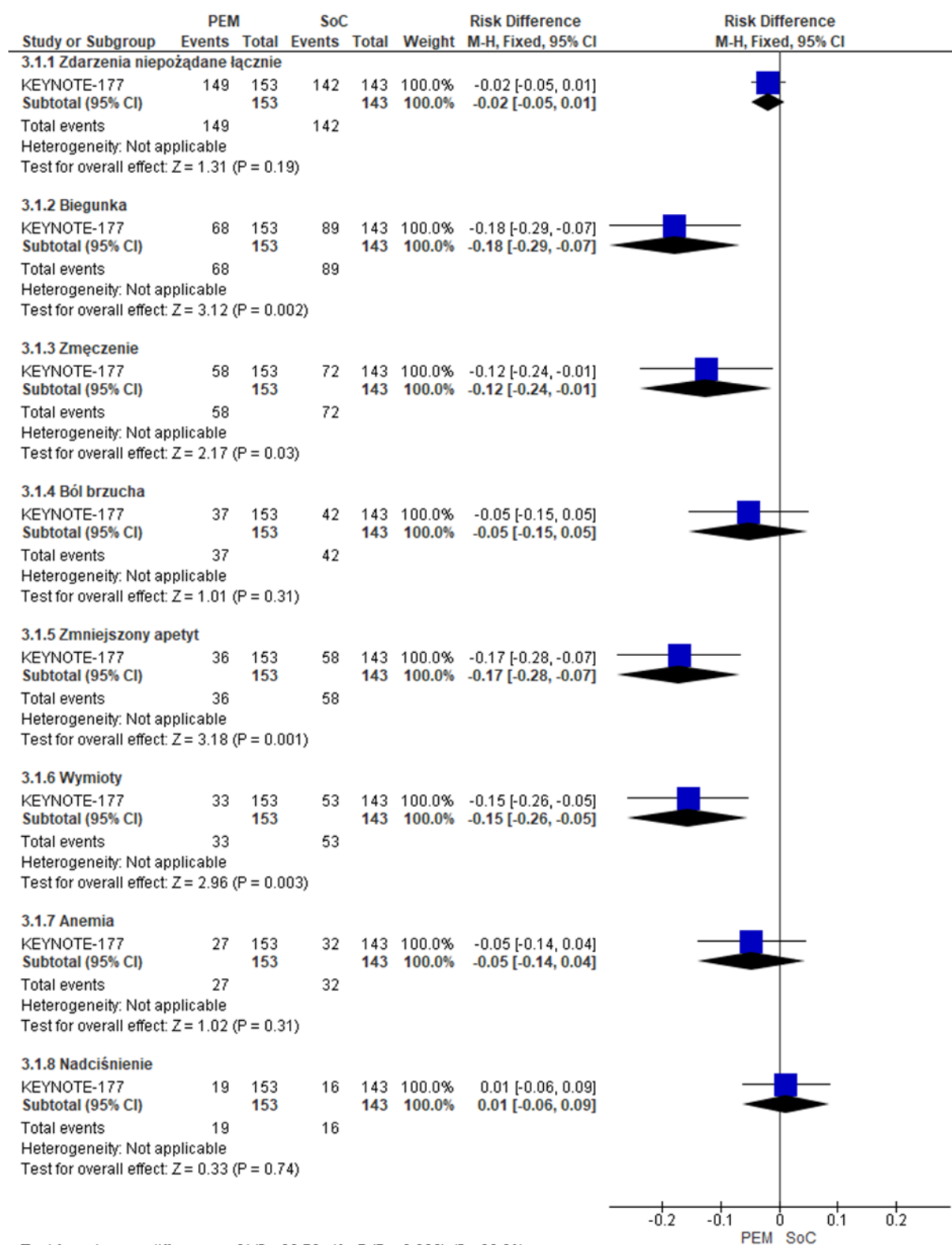
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 1 (OR).



Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 2 (OR).

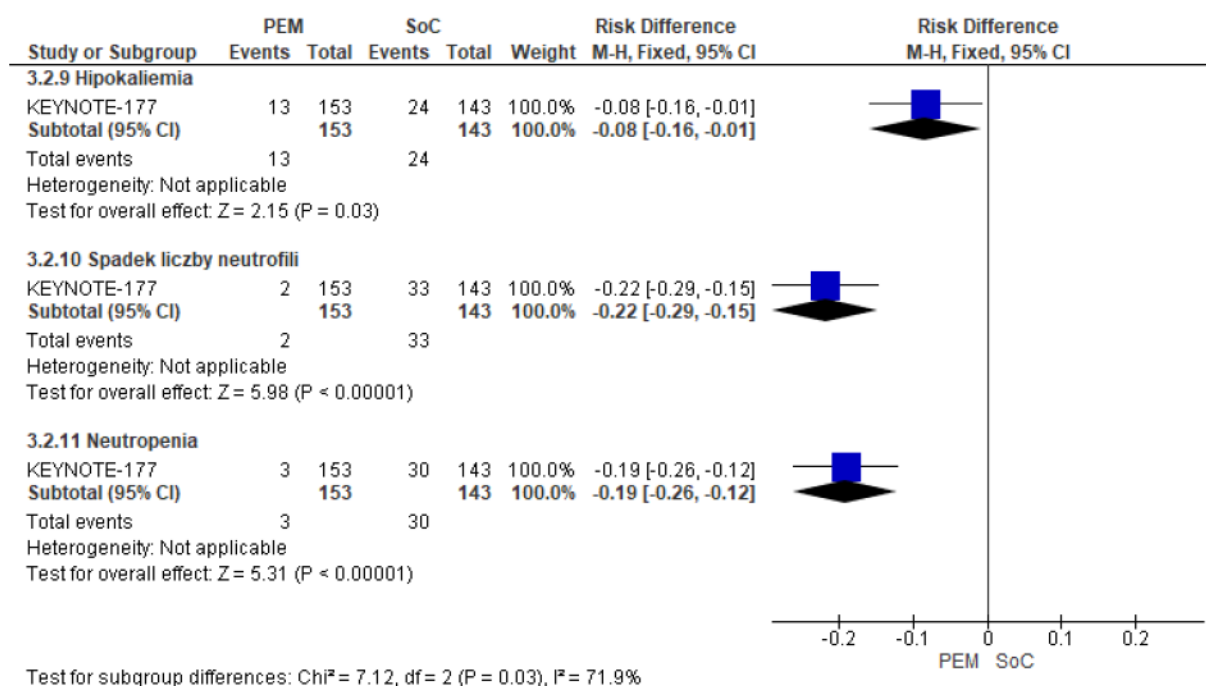


Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 1 (RD).



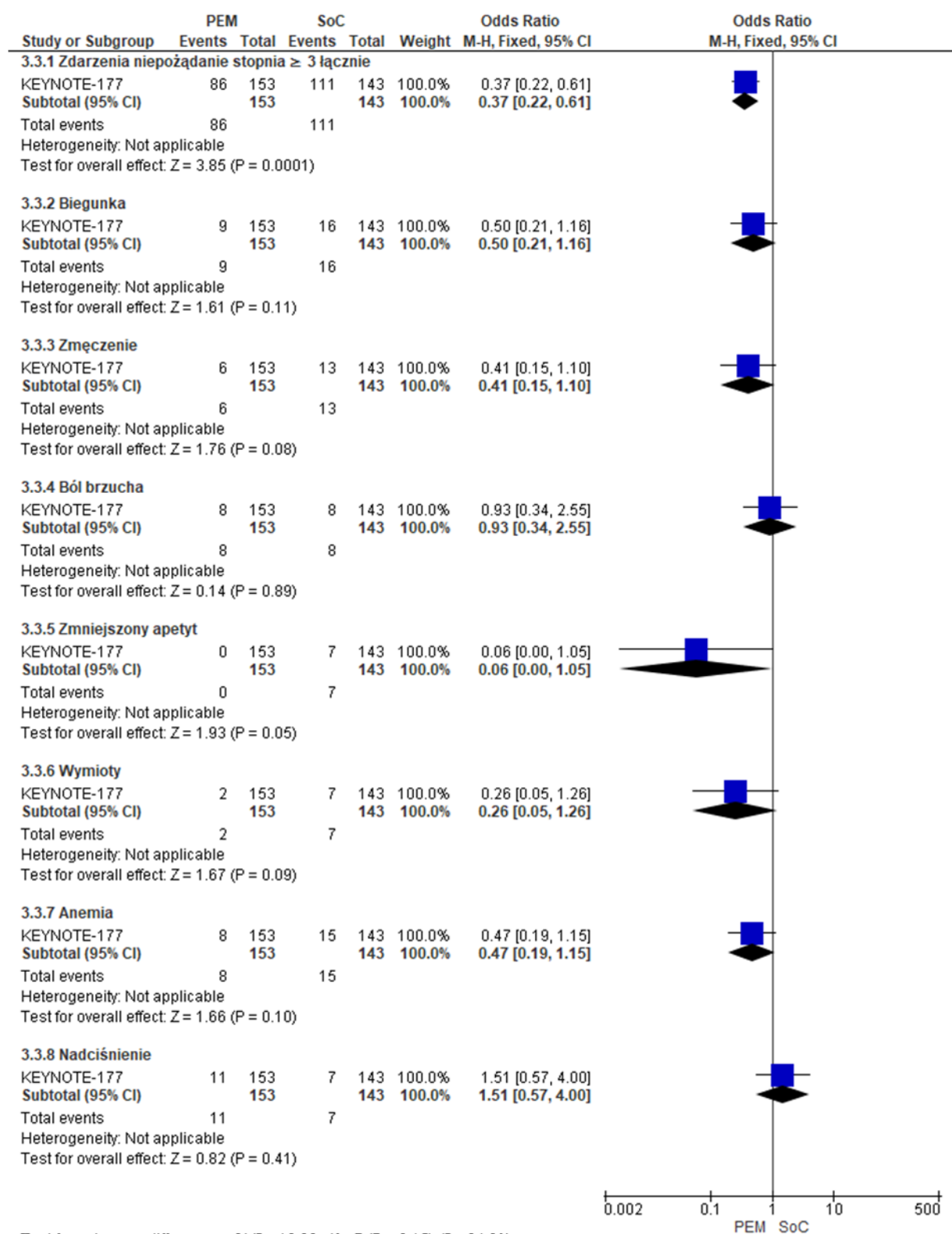


Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 2 (RD).

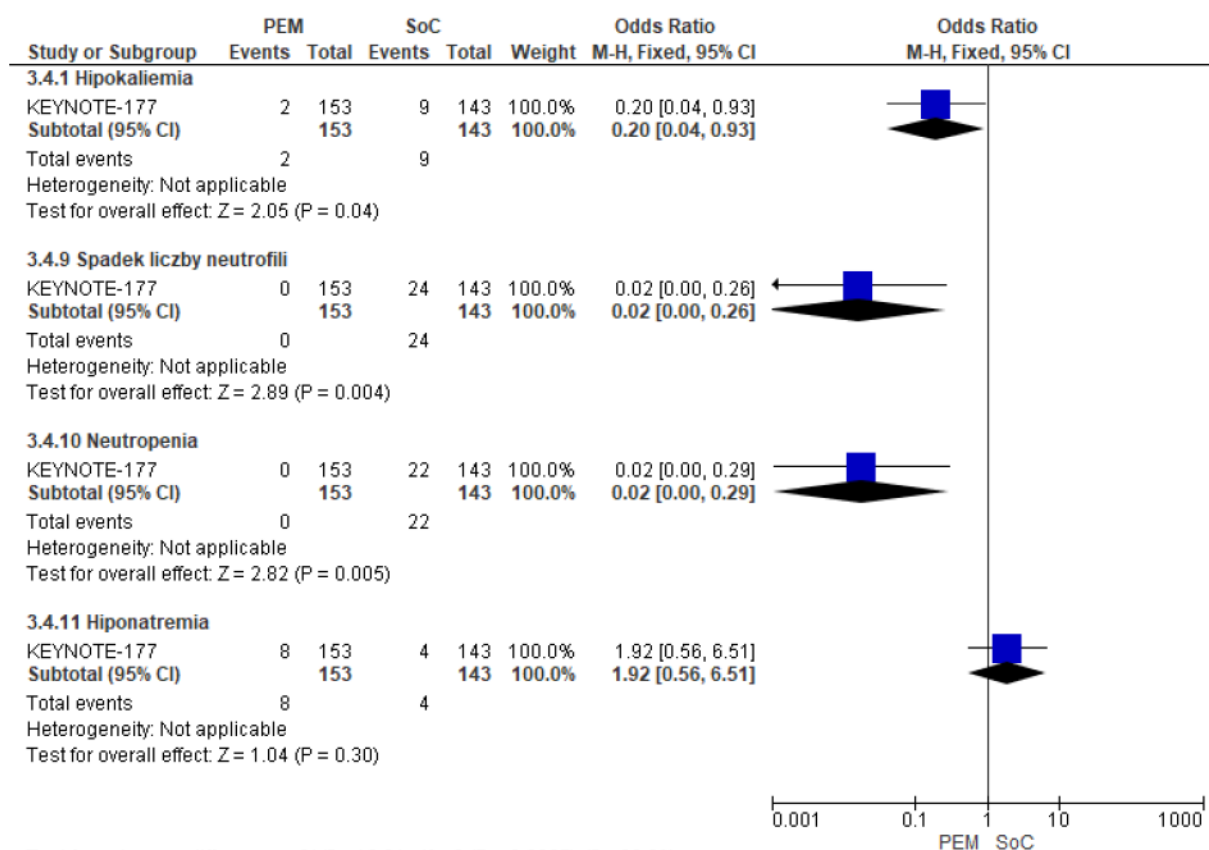


Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3

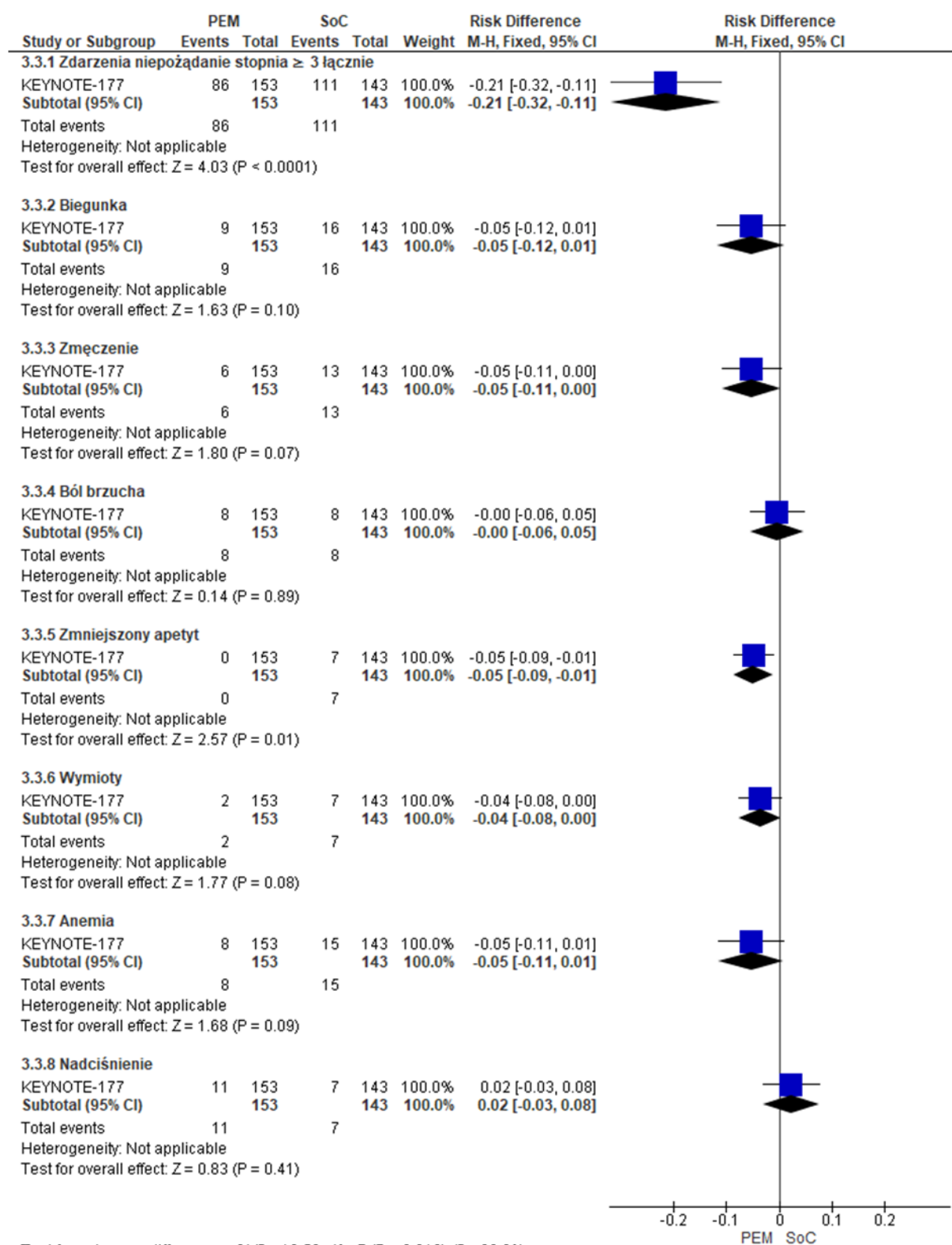
Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  cz. 1 (OR).



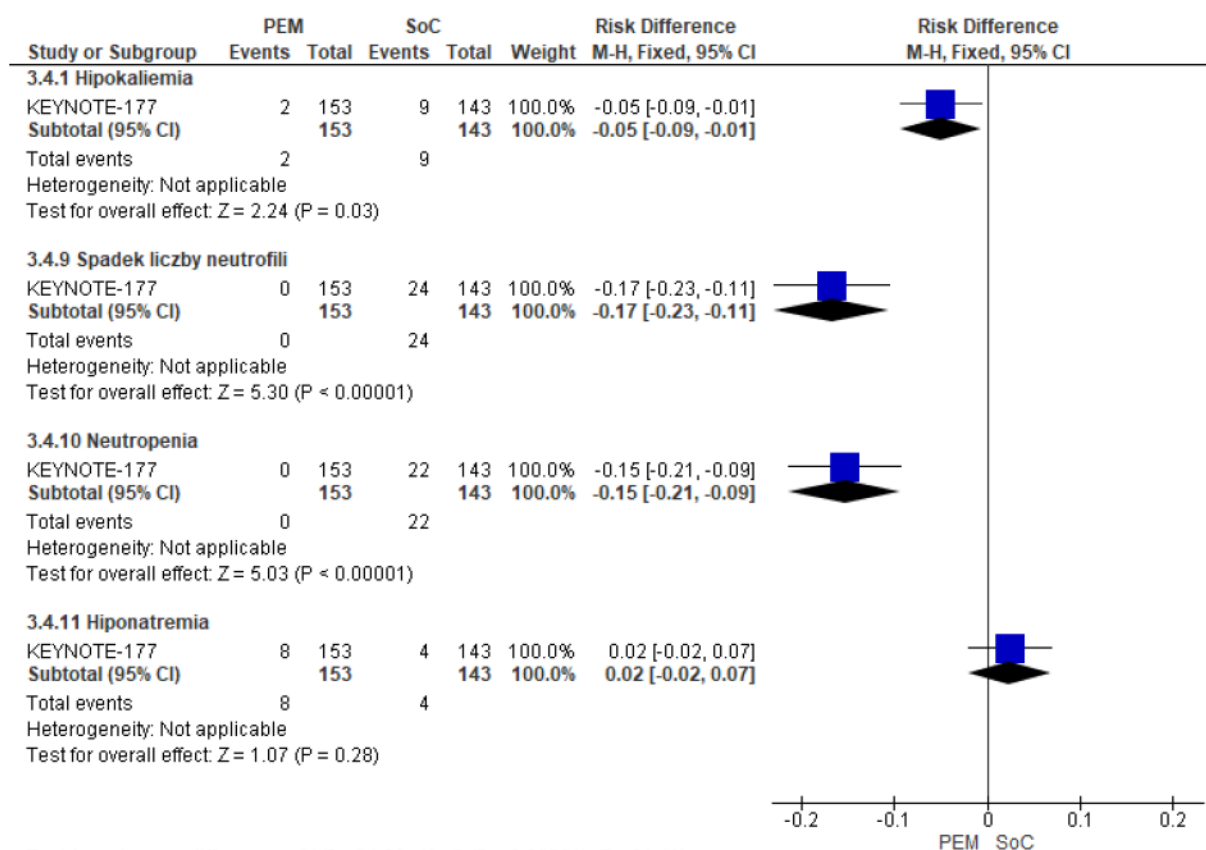
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  cz. 2 (OR).



Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  cz. 1 (RD).

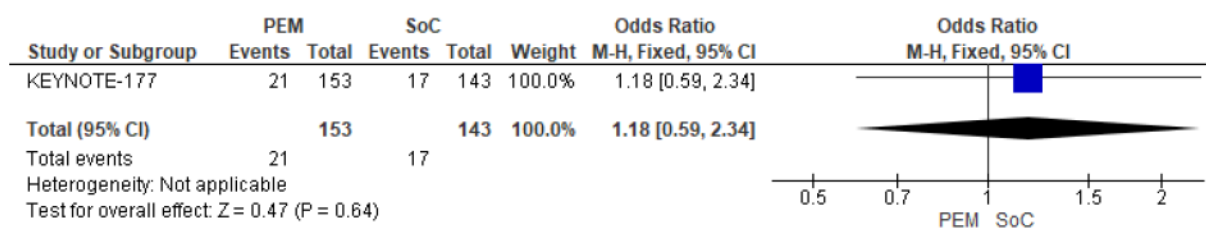


Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  cz. 2 (RD).

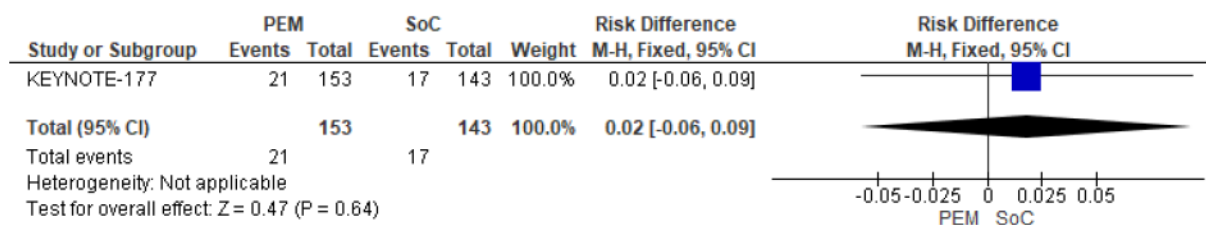


Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).

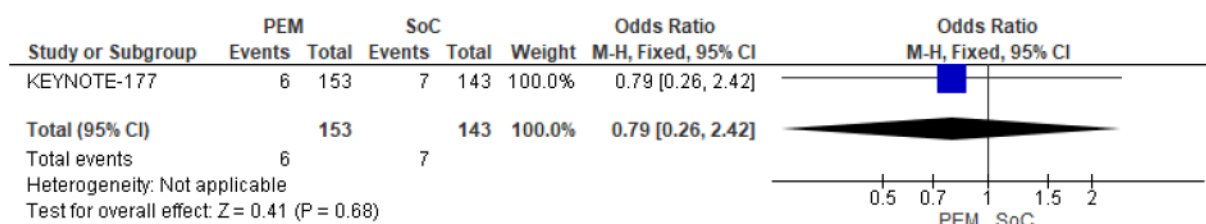


Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).

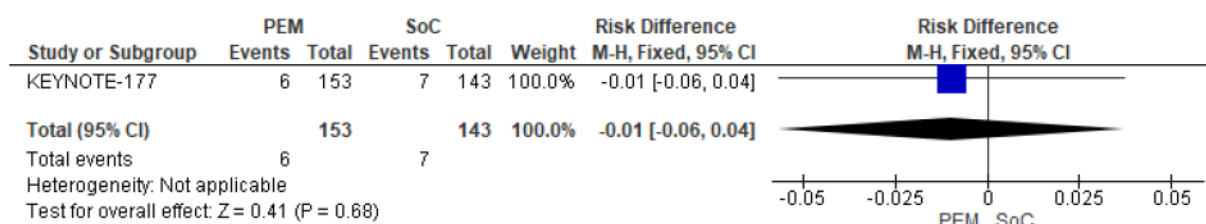


Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (OR).

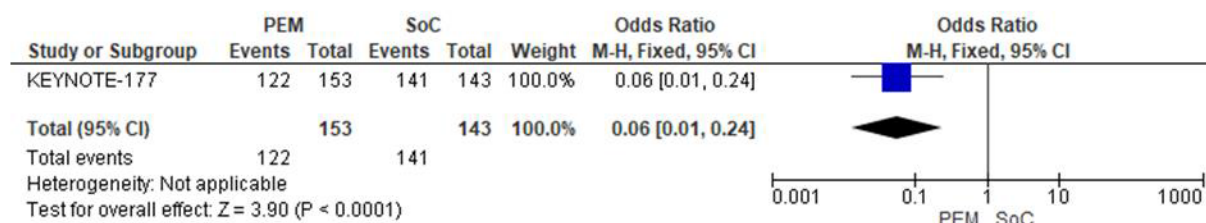


Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (RD).

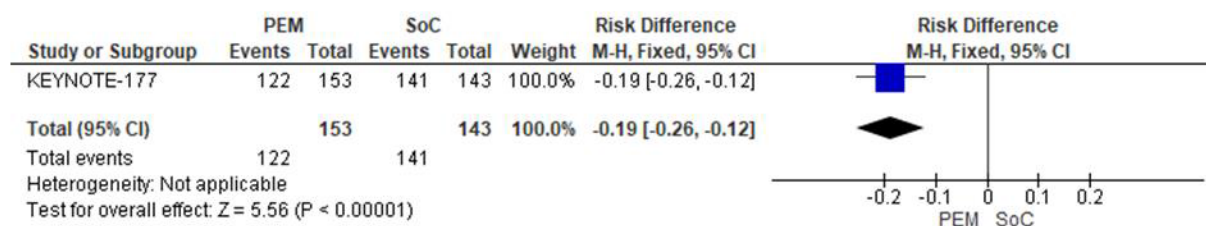


### Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

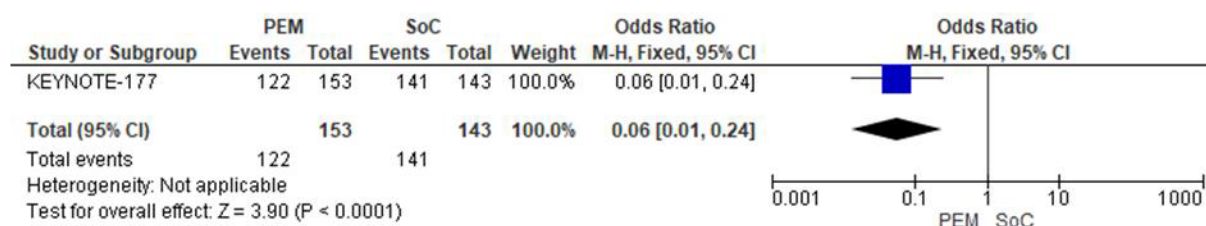
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).



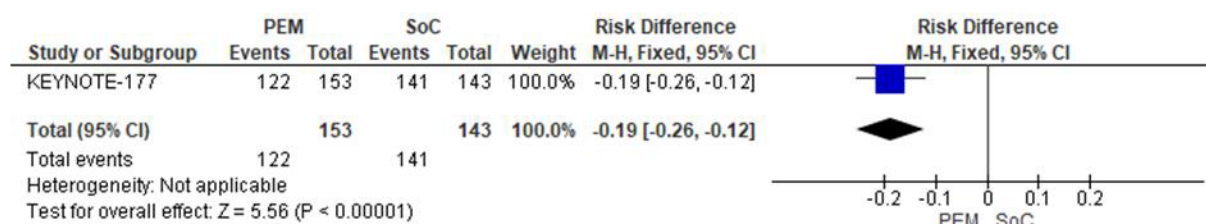
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).



Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (OR).

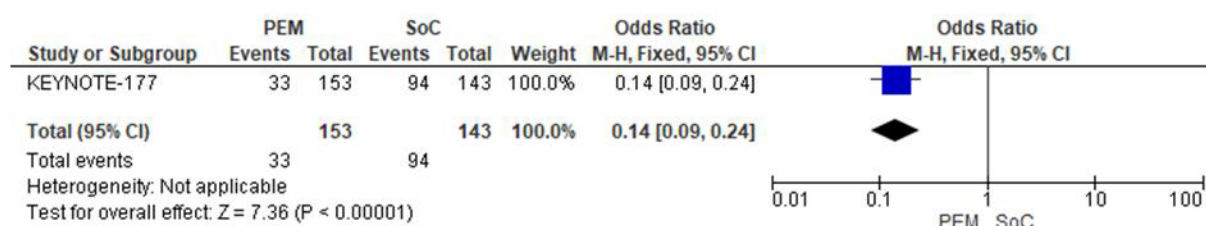


Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (RD).

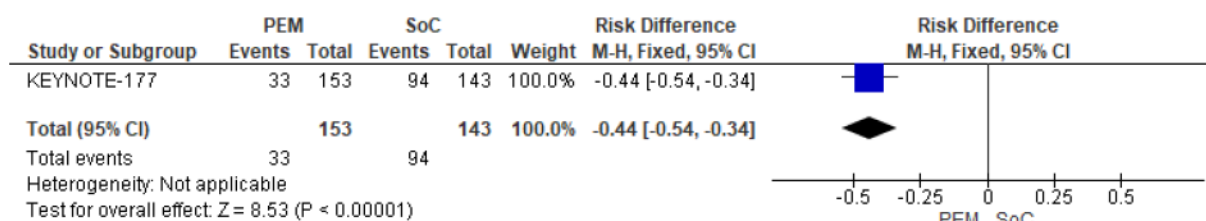


Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem

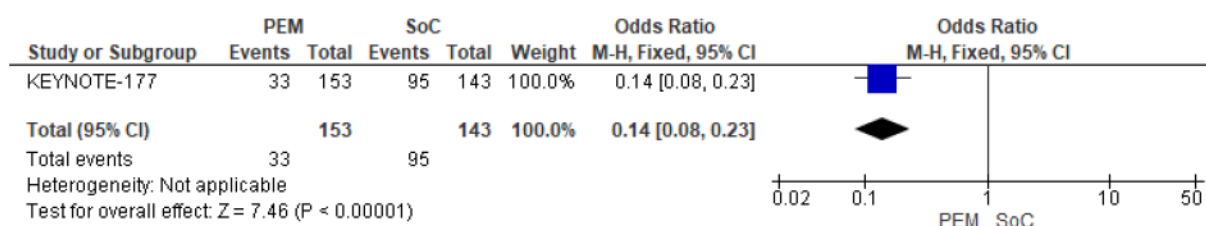
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem (OR).



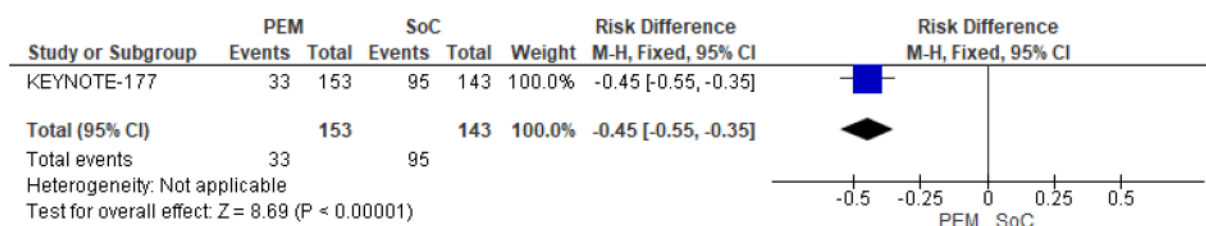
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem (RD).



Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (OR).

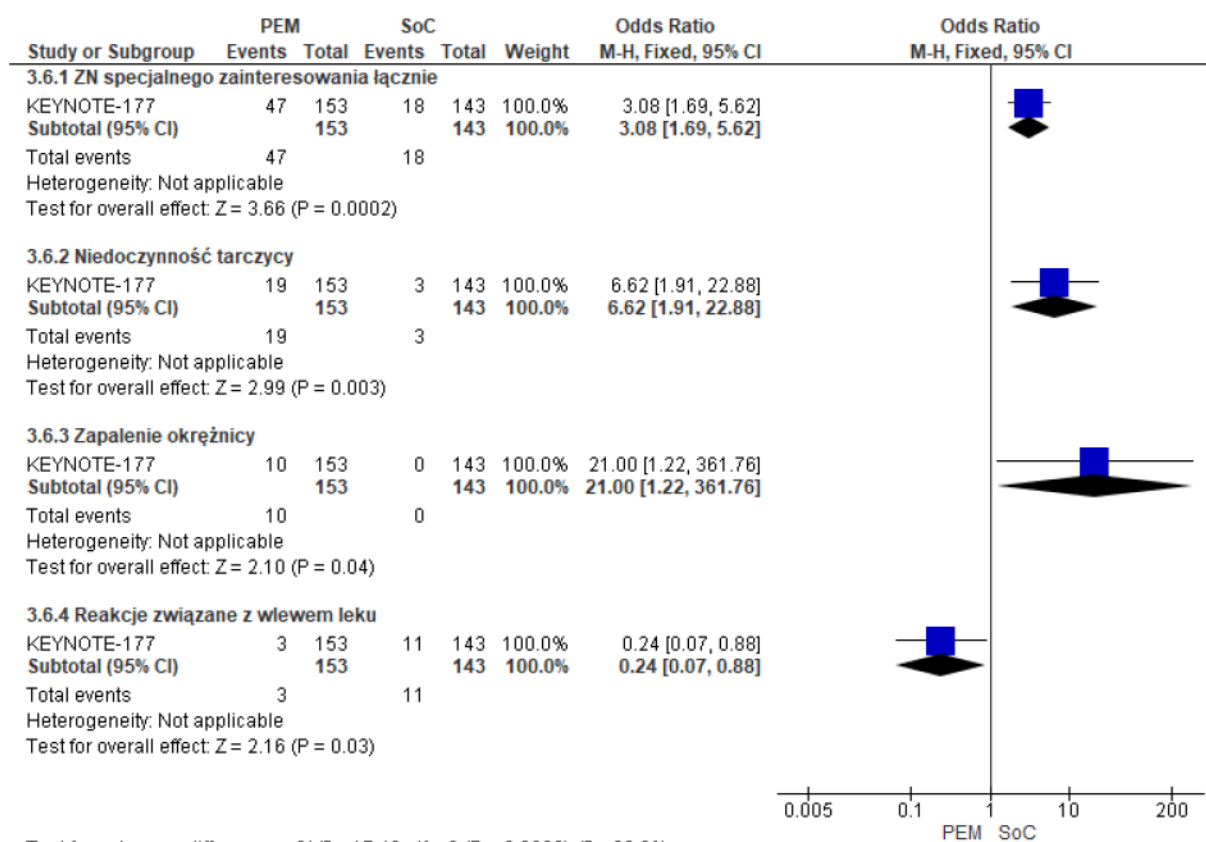


Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (OR).



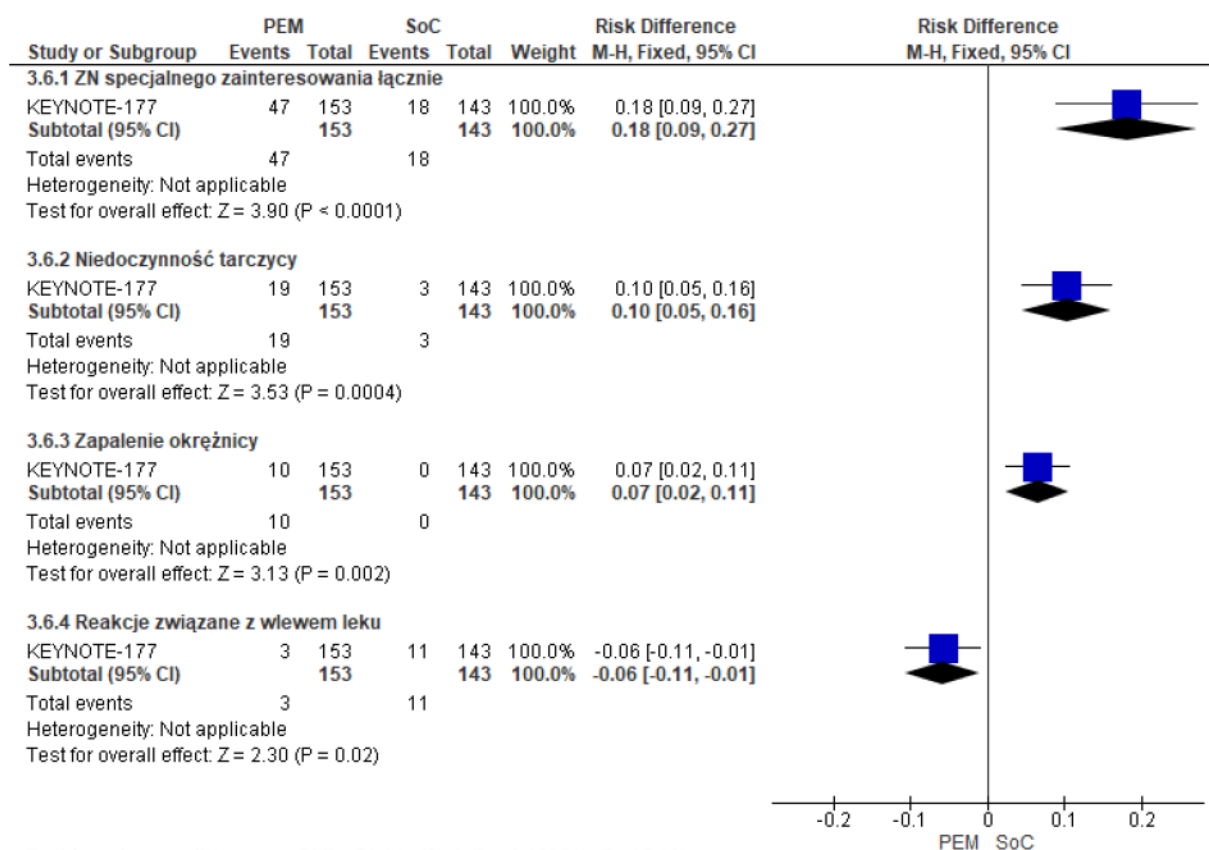
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (OR).



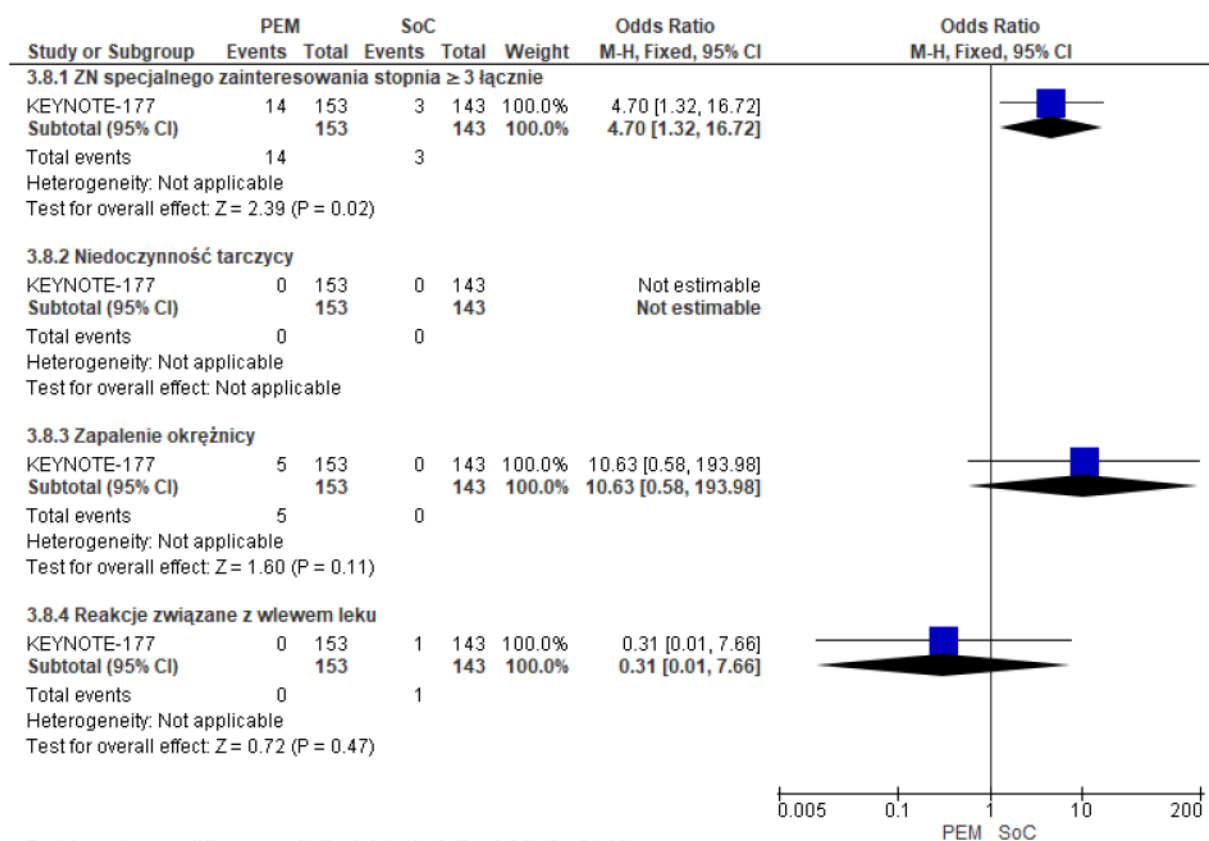


Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (RD).

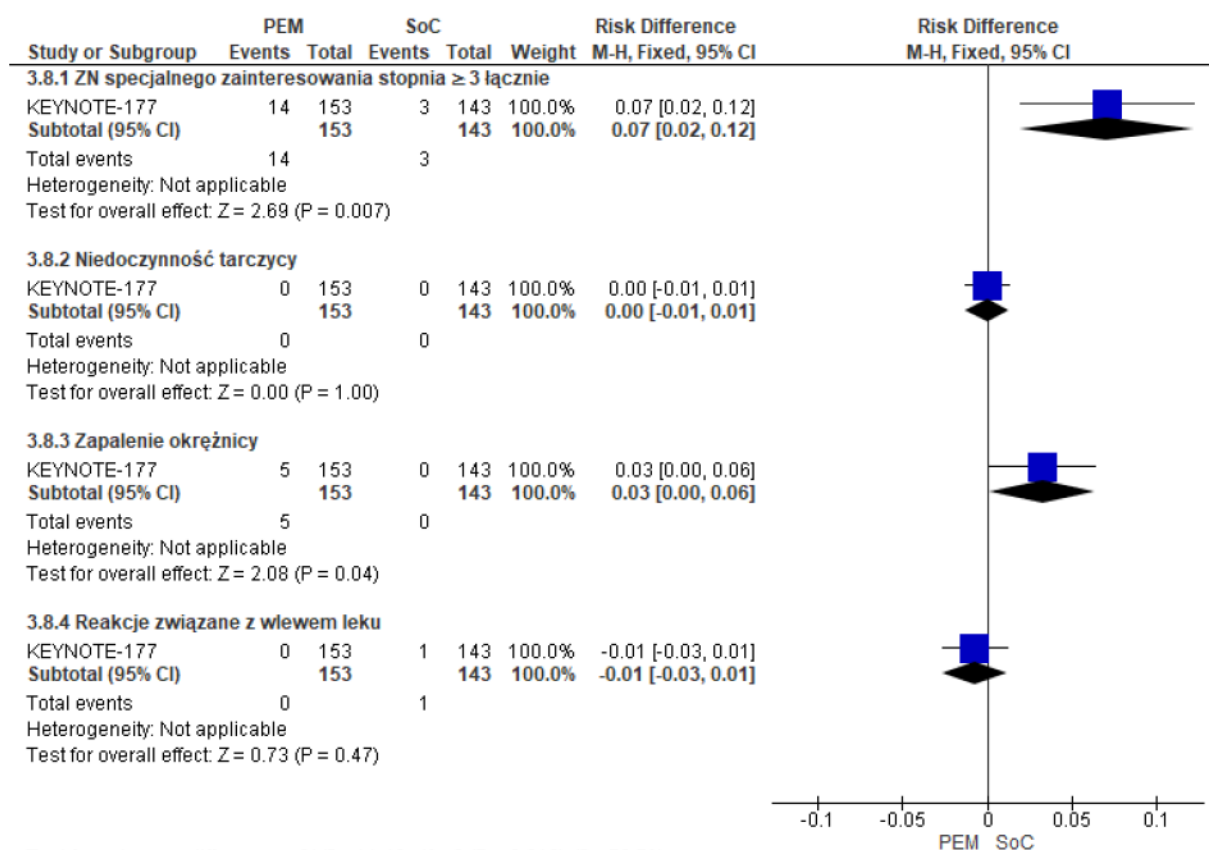


Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$

Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$  (OR).

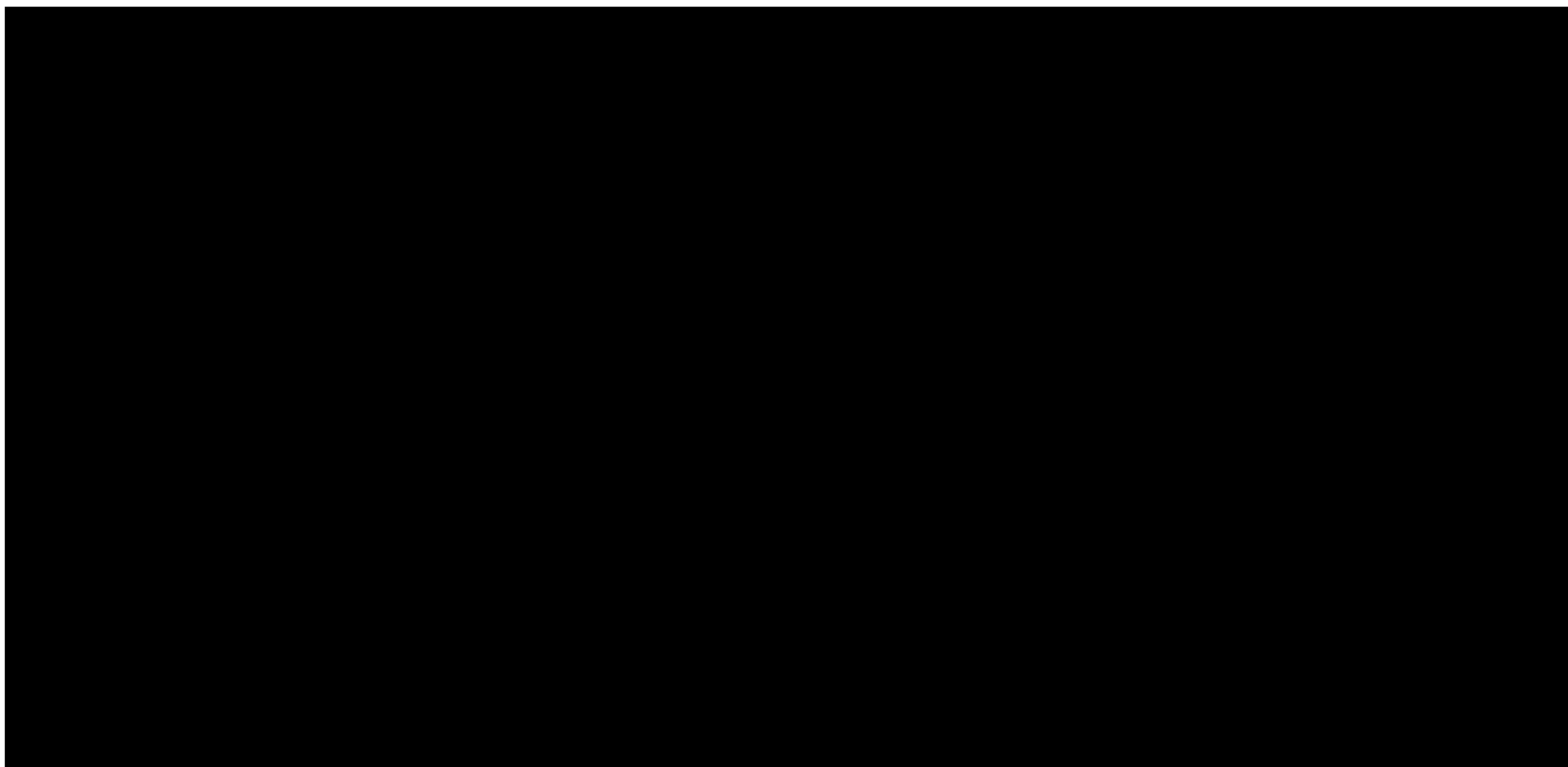


Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia  $\geq 3$  (RD).

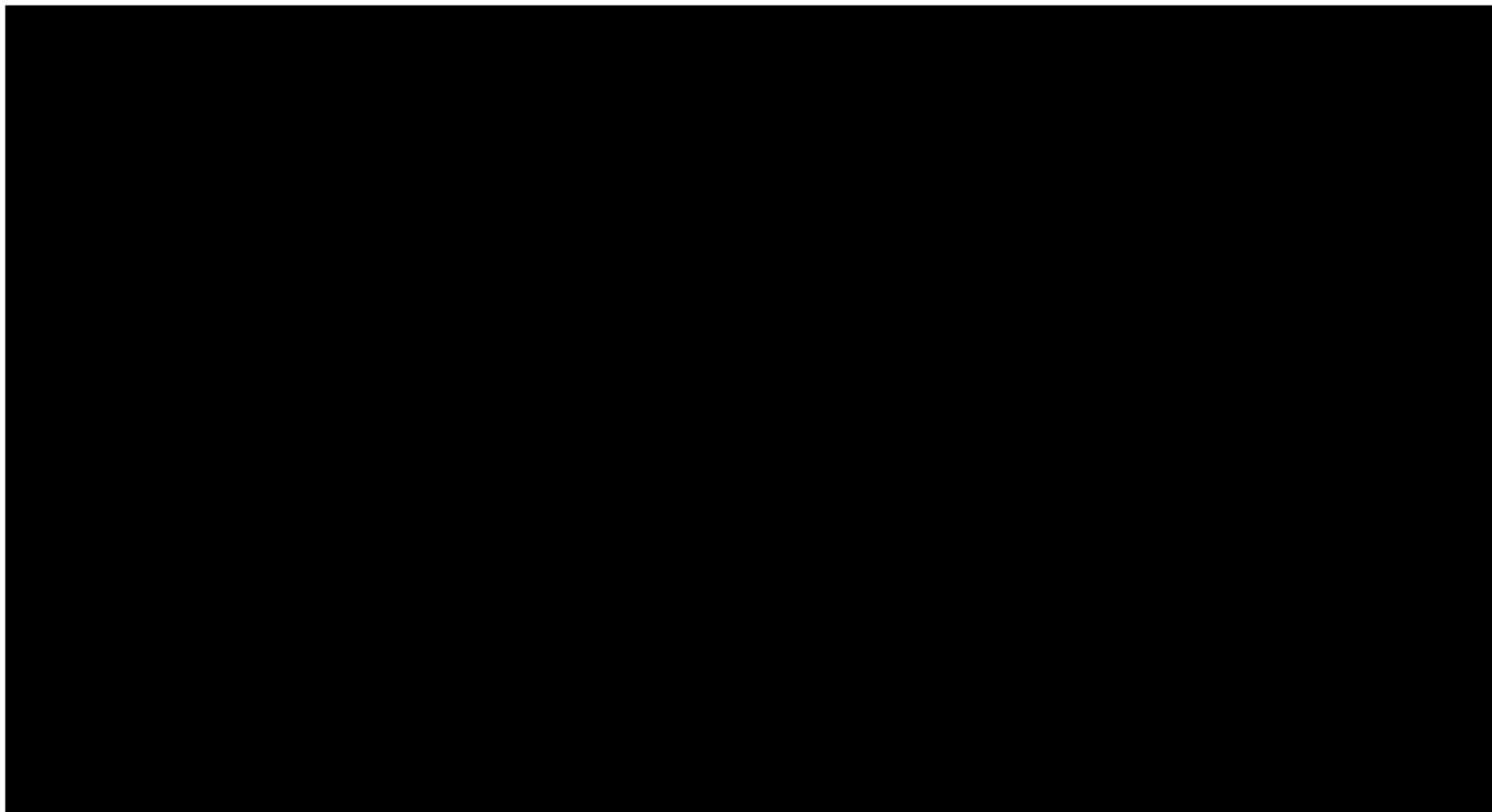


## 14.7 Metaanaliza sieciowa - wykresy

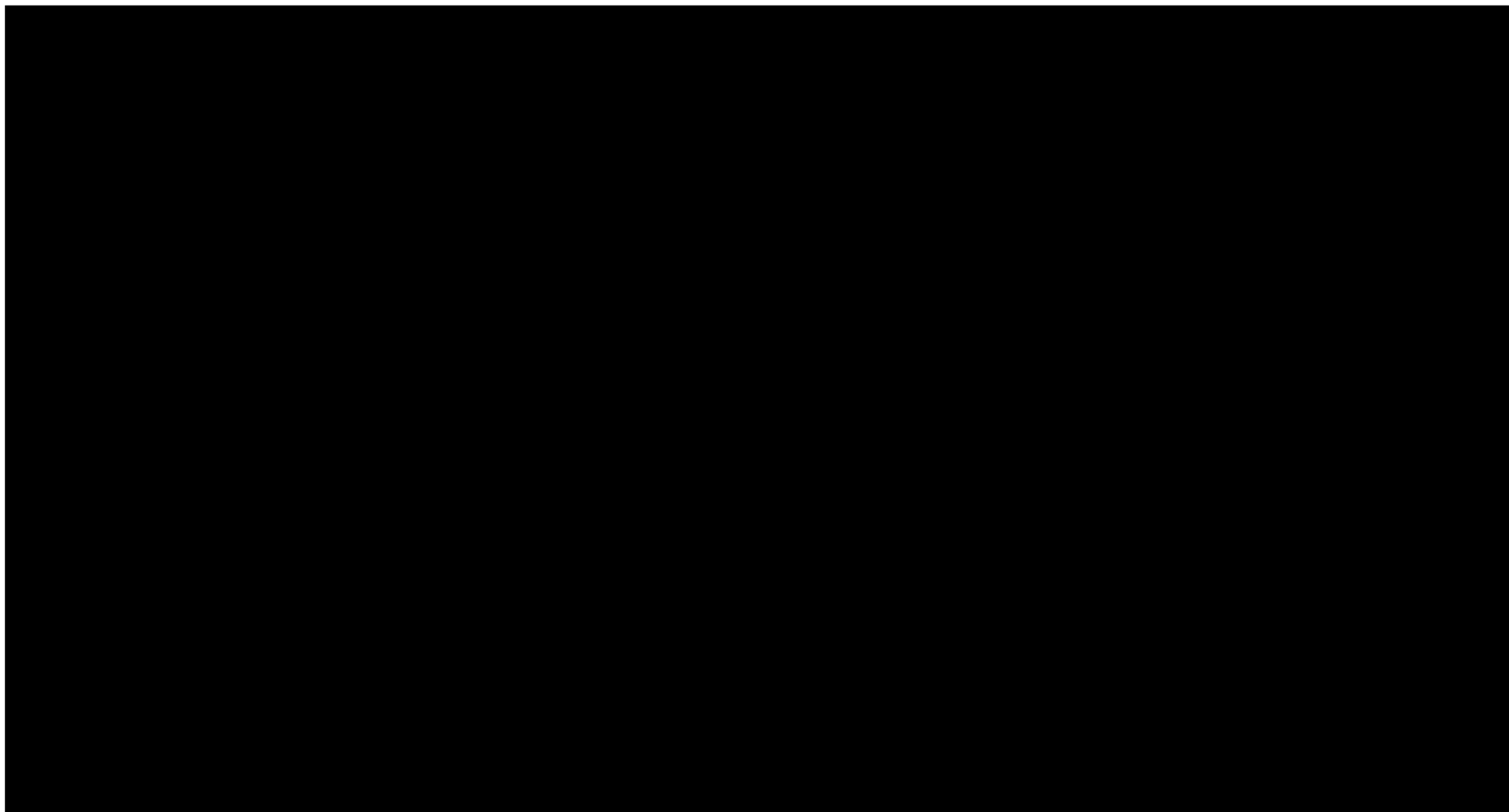
Rys. 58. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiającym zestawienie wartości OS porównywanych interwencji<sup>7</sup>.



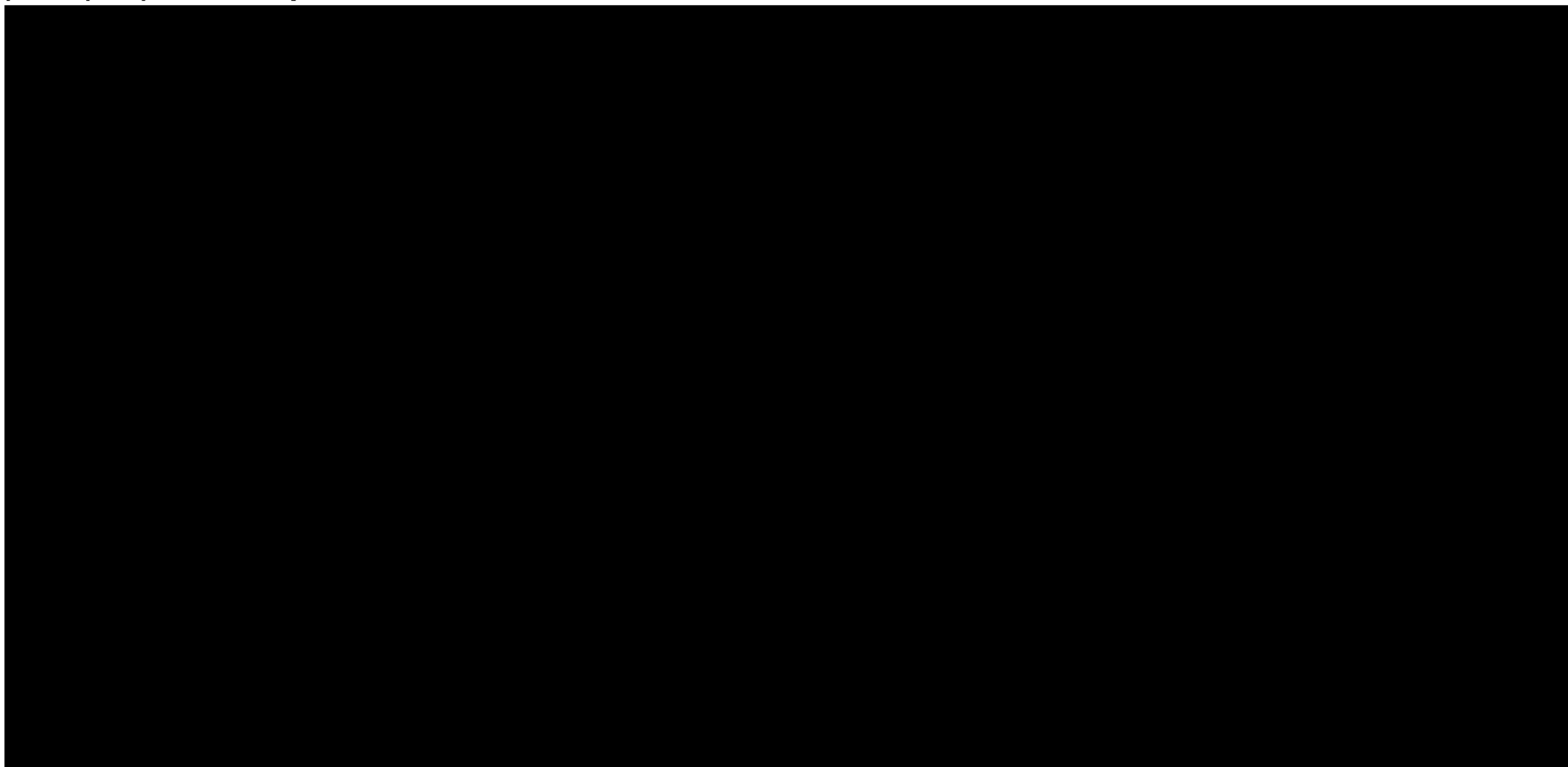
Rys. 59. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie wartości PFS porównywanych interwencji<sup>8</sup>.



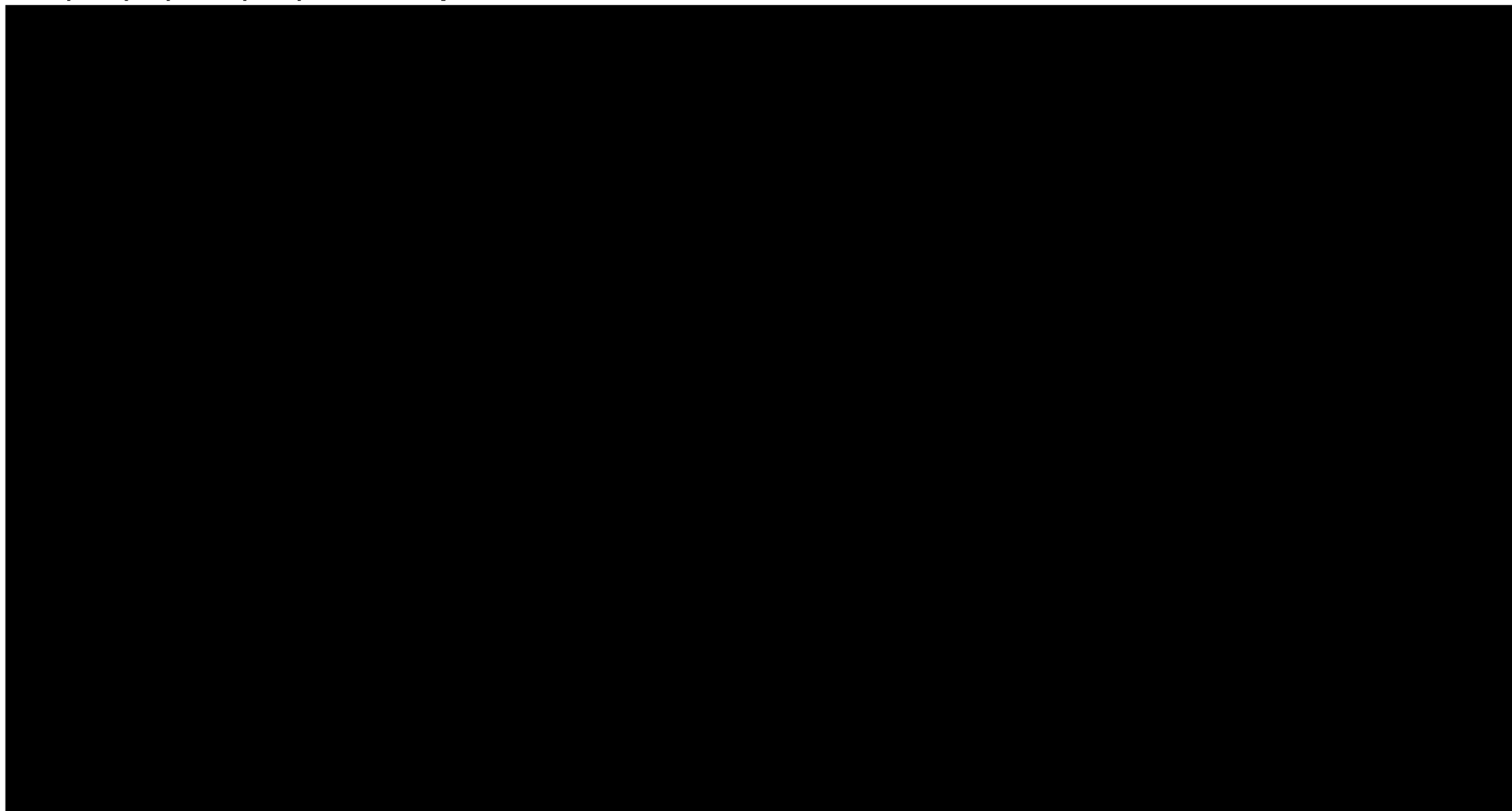
Rys. 60. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie wartości ORR porównywanych interwencji<sup>9</sup>.



Rys. 61. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, dotyczących porównywanych interwencji<sup>10</sup>.



Rys. 62. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, związanych z terapią i dotyczących porównywanych interwencji<sup>11</sup>.





## 14.8 Refundowane technologie medyczne

Tab. 64. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1133.0, Aflibercept							
Aflibercept	Eylea, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 0,1 ml	03837000137095	2808,00	2948,40	2948,40	<1>B.70.; <2>B.120.
1164.0, Leki p-nowotworowe - aflibercept							
Aflibercept	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05909991039400	1395,14	1464,90	1464,90	B.4.
	Zaltrap, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 8 ml	05909991039462	2790,29	2929,80	2929,80	B.4.
1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab							
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1900,80	1995,84	1995,84	<1>B.4.; <2>B.50.; <3>B.116.
	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	475,20	498,96	498,96	<1>B.4.; <2>B.50.; <3>B.116.; <4>B.120.
1057.0, Cetuximab							
Cetuximabum	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990035946	3828,60	4020,03	4020,03	<1>B.4.; <2>B.52.
	Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990035922	765,72	804,01	804,01	<1>B.4.; <2>B.52.
1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - panitumumab							
Panitumumabum	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990646555	5184,00	5443,20	5443,20	B.4.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Vectibix, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990646531	1296,00	1360,80	1360,80	B.4.
1196.0, Trifluridyna, tipiracil							
Trifluridinum + Tipiracilum	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	20 szt.	05901571320618	2290,66	2405,19	2405,19	B.4.
	Lonsurf, tabl. powl., 15+6,14 mg	60 szt.	05901571320625	6871,96	7215,56	7215,56	B.4.
	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	20 szt.	05901571320632	3054,21	3206,92	3206,92	B.4.
	Lonsurf, tabl. powl., 20+8,19 mg	60 szt.	05901571320649	9162,61	9620,74	9620,74	B.4.

Tab. 65. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym - składowe schematów FOLFOX i FOLFIRI.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego							
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990648818	56,16	58,97	58,97	C.0.01.
Acidum levofolinicum	Levofolic, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 9 ml	05909990648825	126,36	132,68	132,68	C.0.01.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 10 ml	05907626707564	20,52	21,55	21,55	C.0.02.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 100 ml	05907626707601	162,00	170,10	170,10	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05907626707571	35,64	37,42	37,42	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 35 ml	05907626707588	62,37	65,49	65,49	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05907626707540	10,26	10,77	10,77	C.0.02.
Calcii folinas	Calcium folinate Sandoz, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 50 ml	05907626707595	81,00	85,05	85,05	C.0.02.
Calcii folinas	Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg	20 szt.	05909990356713	21,60	22,68	22,68	C.0.02.
1018.0, Fluorouracilum							
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	14,57	15,30	15,20	C.26.
Fluorouracilum	5-Fluorouracil-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	72,36	75,98	75,98	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	6,05	6,35	6,35	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	60,48	63,50	63,50	C.26.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	12,10	12,71	12,71	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	7,45	7,82	7,60	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	72,36	75,98	75,98	C.26.
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	14,36	15,08	15,08	C.26.
1025.0, Irinotecanum							
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990645060	1061,62	1114,70	1114,70	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990645176	161,59	169,67	169,67	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990645183	419,75	440,74	440,74	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	162,00	170,10	170,10	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	21,60	22,68	22,68	C.35.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	270,00	283,50	283,50	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	54,00	56,70	56,70	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	138,24	145,15	145,15	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	20,43	21,45	21,45	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	216,00	226,80	226,80	C.35.
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	44,82	47,06	47,06	C.35.
1031.0, Oxaliplatinum							
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990798247	30,78	32,32	32,32	C.46.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990798254	61,56	64,64	64,64	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990827381	123,12	129,28	129,28	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990796151	31,86	33,45	32,32	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990796168	63,72	66,91	64,64	C.46.
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	05909990827206	127,44	133,81	129,28	C.46.

Tab. 66. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
1006.0, Capecitabinum							
Capecitabinum	Capecitabine Accord, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05055565707531	74,52	78,25	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 300 mg	60 szt.	05055565709153	149,04	156,49	136,08	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Accord, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05055565707548	432,00	453,60	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg	60 szt.	05909991004736	75,49	79,26	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991004699	503,28	528,44	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Ecansya, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	05909991011079	113,40	119,07	68,04	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Ecansya, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	05909991011239	756,00	793,80	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990893515	585,36	614,63	453,60	<1>C.5.a.; <2>C.5.b.; <3>C.5.c.
1005.0, Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.



Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16	C.6.
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.
<b>1008.0, Cisplatinum</b>							
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.
1010.1, Cyclophosphamidum inj.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.
1010.2, Cyclophosphamidum p.o.							
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.
1012.0, Dacarbazinum							
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76	C.16.
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76	C.16.
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52	C.16.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38	C.16.
1014.1, Doxorubicinum							
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37	C.20.
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64	C.20.
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75	C.20.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01	C.20.
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04	C.20.
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.
1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum							
Doxorubicinum	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.
1016.0, Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	C.24.
1023.0, Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.
1026.1, Analogi somatostatyny - lanreotyd							
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	4447,02	4669,37	4669,37	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	2676,67	2810,50	2810,50	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	3557,83	3735,72	3735,72	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.
1026.0, Analogi somatostatyny							
Octreotidum	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416461	560,76	588,80	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 20 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416485	1121,53	1177,61	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Okteva, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp.	05909991416508	1682,28	1766,39	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	43,20	45,36	29,44	C.45.a.
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	32,40	34,02	14,72	C.45.a.
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	777,60	816,48	588,80	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp. -strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	2678,40	2812,32	1177,59	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp. -strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	4017,60	4218,48	1766,39	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.
1041.0, Vincristinum							
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	C.61.
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	C.61.
1042.1, Vinorelbinum inj							
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 1 ml	05909990173617	486,86	511,20	226,80	C.63.
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. 5 ml	05909990173624	2434,32	2556,04	1134,00	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	216,00	226,80	226,80	C.63.
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1080,00	1134,00	1134,00	C.63.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	32,40	34,02	22,68	C.63.
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	162,00	170,10	113,40	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	21,60	22,68	22,68	C.63.
	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	108,00	113,40	113,40	C.63.
1042.2, Vinorelbinum p.o.							
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909990945016	174,59	183,32	136,08	C.63.
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909990945115	261,88	274,97	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	129,60	136,08	136,08	C.63.
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	194,40	204,12	204,12	C.63.
	Vinorelbine Alvogen, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	518,40	544,32	544,32	C.63.
1080.0, Temozolomidum							
Temozolomidum	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 szt.	05909990672172	453,60	476,28	236,25	C.64.



Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temodal, kaps. twarde, 140 mg	5 szt.	05909990672219	635,04	666,79	330,75	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 szt.	05909990672233	816,48	857,30	425,25	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 szt.	05909990672158	90,72	95,26	47,25	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 szt.	05909990672196	1134,00	1190,70	590,63	C.64.
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 szt.	05909990716999	22,68	23,81	11,81	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	216,00	226,80	226,80	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	324,00	340,20	330,75	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	432,00	453,60	425,25	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	43,20	45,36	45,36	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	594,00	623,70	590,63	C.64.
	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	10,80	11,34	11,34	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	225,00	236,25	236,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	315,00	330,75	330,75	C.64.

Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami  
- analiza kliniczna

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	405,00	425,25	425,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	45,00	47,25	47,25	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	562,50	590,63	590,63	C.64.
	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	11,25	11,81	11,81	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	183,60	192,78	192,78	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	257,04	269,89	269,89	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	330,48	347,00	347,00	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	36,72	38,56	38,56	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	459,00	481,95	481,95	C.64.
	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	9,18	9,64	9,64	C.64.

## 14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.2	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Rys. 1. Standaryzowana względem wieku częstość występowania CRC na świecie w 2020r. (GLOBOCAN 2020). .....	14
Rys. 2. Wiek chorych w momencie diagnozy na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH). .....	15
Rys. 3. Standaryzowana względem wieku umieralność na CRC w 2020r. (GLOBOCAN 2020). .....	16
Rys. 4. Wiek chorych w momencie śmierci na raka jelita grubego - procentowy udział poszczególnych grup wiekowych (NIH). .....	16
Rys. 5. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka jelita grubego (C18-C20) w latach 1999-2018 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).....	17
Rys. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA)...	34
Rys. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych RCT dla panitumumabu vs SoC (diagram QUOROM /PRISMA). .....	35
Rys. 8. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-177 (OR). .....	45
Rys. 9. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-177 (RD).....	45
Rys. 10. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; analiza Kaplana-Meiera; KEYNOTE-177).....	50
Rys. 11. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupach. ....	51
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu (OR). .....	52
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu (RD).....	52
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek zgonów - data odcięcia 19 luty 2020 (OR). .....	53
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek zgonów - data odcięcia 19 luty 2020 (RD). .....	53
Rys. 16. Krzywa Kaplana-Meiera, dotycząca czasu trwania odpowiedzi na leczenie w badaniu KEYNOTE-177 w populacji ITT.....	55
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR).....	56
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie (RD).....	56
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (OR). .....	57
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki ogólnej odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (RD). .....	57
Rys. 21. Analiza skuteczności. Odsetki pacjentów, u których w 18 tygodniu występowała poprawa, stabilność lub pogorszenie stanu zdrowia - EORTC QLQ-C30 GHS/QoL. ....	60
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 1 (OR). .....	112

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 1 (RD). .....	112
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 2 (OR). .....	113
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie cz. 2 (RD). .....	113
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie $\geq 24$ mies. (OR).....	113
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi na leczenie $\geq 24$ mies. (RD).....	113
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (OR). .....	114
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie - data odcięcia 19 luty 2021 (RD).....	114
Rys. 30. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowała poprawa stanu zdrowia lub stabilny stan zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (OR).....	115
Rys. 31. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowała poprawa stanu zdrowia lub stabilny stan zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (RD).....	115
Rys. 32. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowało pogorszenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (OR). .....	115
Rys. 33. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowało pogorszenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (RD).....	116
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 1 (OR). .....	117
Rys. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 2 (OR). .....	118
Rys. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 1 (RD). .....	119
Rys. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane cz. 2 (RD). .....	120
Rys. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ cz. 1 (OR).....	121
Rys. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ cz. 2 (OR).....	122
Rys. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ cz. 1 (RD). .....	123
Rys. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ cz. 2 (RD). .....	124
Rys. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR). .....	124
Rys. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD). .....	124
Rys. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (OR). .....	125

Rys. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem (RD). .....	125
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (OR).....	125
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (RD).....	125
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (OR). .....	125
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (RD). .....	126
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem (OR). .....	126
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem (RD).....	126
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (OR). .....	126
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021 (OR).....	126
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (OR). .....	127
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (RD). .....	128
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia $\geq 3$ (OR). .....	129
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia $\geq 3$ (RD). .....	130
Rys. 58. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie wartości OS porównywanych interwencji. ....	131
Rys. 59. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie wartości PFS porównywanych interwencji. ....	132
Rys. 60. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie wartości ORR porównywanych interwencji. ....	133
Rys. 61. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia, dotyczących porównywanych interwencji. ....	134
Rys. 62. Schematyczne przedstawienie sieci powiązań, umożliwiających zestawienie zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia, związanych z terapią i dotyczących porównywanych interwencji. ....	135

## Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 16.12.2021 r.].
- Carrato 2017** Carrato, A., et al. (2017). "First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD)." *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 81: 191-202.
- CEAR** The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 29.10.2021 r.]
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 13.01.2022 r.].
- EMA 2021** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0091-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- FDA 1** Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu lipiec - wrzesień 2021 r. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 18.01.2022 r.]
- FDA 2** Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu kwiecień - czerwiec 2021 r. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 18.01.2022 r.]
- FDA 3** Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu styczeń - marzec 2021 r. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 18.01.2022 r.]
- FDA 4** Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu kwiecień - czerwiec 2017 r. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 18.01.2022 r.]
- FDA 5** Komunikat FDA o potencjalnych sygnałach na temat poważnego ryzyka/nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa z okresu styczeń - marzec 2017 r. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>



	signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp 18.01.2022 r.]
<b>GLOBOCAN 2020</b>	Globocan 2020. Colorectal cancer. <a href="https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf">https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf</a> [dostęp: 08.11.2021 r.]
<b>IHME 2019</b>	Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease. <a href="https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/">https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/</a> [dostęp 02.11.2021 r.]
<b>KRN 2013</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe jelita grubego (C18-21). <a href="http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21">http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21</a> [dostęp 15.10.2021 r.]
<b>KRN raporty</b>	Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna, Olasek Paweł. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> [dostęp: 14.10.2021 r.]
<b>MPZ 2021</b>	Minister Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych na okres od 1 stycznia 2022 r. do 31 grudnia 2026 r. Warszawa, sierpień 2021. <a href="http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf">http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/69/akt.pdf</a>
<b>NICE TA439</b>	NICE. Technology appraisal guidance [TA439]. <i>Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer</i> . 29.03.2017 r. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources/cetuximab-and-panitumumab-for-previously-untreated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82604732556229">https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources/cetuximab-and-panitumumab-for-previously-untreated-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82604732556229</a>
<b>NICE TA709</b>	NICE. Technology appraisal guidance [TA709]. <i>Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency</i> . 23.06.2021 r.
<b>NIH</b>	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html</a> [dostęp: 4.11.2021 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r</a> [dostęp: 13.01.2022 r.].
<b>PTOK 2015</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Potemski P, Polkowski W. Nowotwory układu pokarmowego. Aktualizacja na dzień 02.12.2015. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a> [dostęp 15.10.2021 r.].
<b>Rawla 2019</b>	Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. <i>Gastroenterology Review</i> 2019; 14 (2): 89-103.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
<b>Szczeklik 2019</b>	Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2019

**Więckowska 2015** | Więckowska B. Proces leczenia w Polsce - analizy i modele Tom I: Onkologia.  
Warszawa 2015 r. <http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf> [dostęp: 14.10.2021 r.].

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	13
Tab. 2. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji mężczyzn (KRN raporty). ....	18
Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na raka jelita grubego (C18, C19, C20) w Polsce w populacji kobiet (KRN raporty). ....	19
Tab. 4. Zachorowania i zgony na raka jelita grubego w Polsce w latach 1999-2018 (KRN Raporty). ....	20
Tab. 5. Obciążenie rakiem jelita grubego w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019). ....	20
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 17.01.2022 r. ....	26
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 17.01.2022 r. ....	26
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 17.01.2022 r. ....	27
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 17.01.2022 r. ....	27
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 17.01.2022 r. ....	27
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 17.01.2022 r. ....	28
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa panitumumabu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 17.01.2022 r. ....	28
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 1. ....	38
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2. ....	39
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011). ....	40
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	41
Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-177. ....	43
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-177 włączonym do analizy. ....	44
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu KEYNOTE-177. ....	45
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. ....	45
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 18.01.2022 r. ....	46
Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 18.01.2022 r. ....	46
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu KEYNOTE-177 (data odcięcia 19 lutego 2020 r.). ....	48

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu KEYNOTE-177 - PROs.....	49
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek chorych bez progresji choroby lub zgonu w 12 i 24 mies. terapii.....	51
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetek zgonów - data odcięcia 19 lutego 2020.....	53
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie* oraz odsetek chorych z czasem trwania odpowiedzi** na leczenie $\geq$ 24 mies. ....	55
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Odsetki odpowiedzi na leczenie (data odcięcia 19 lutego 2021). ....	57
Tab. 29. Analiza skuteczności. Jakość zdrowia dla PEM vs SoC. ....	59
Tab. 30. Analiza skuteczności. Pacjenci, u których w 18 tygodniu występowała poprawa stanu zdrowia, stabilny stan zdrowia lub pogorszenie stanu zdrowia wg EORTC QLQ-C30 GHS/QoL. ....	60
Tab. 31. Analiza skuteczności. Czas do pogorszenia stanu zdrowia PEM vs SoC wg EORTC QLQ-C30.....	61
Tab. 32. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC (data odcięcia 19 lutego 2020 r.).....	62
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	64
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq$ 3.....	65
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. ....	66
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem. ....	66
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.....	67
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021. ....	67
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq$ 3 związane z leczeniem.....	67
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq$ 3 związane z leczeniem - data odcięcia 19 lutego 2021. ....	68
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. ....	68
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania stopnia $\geq$ 3. ....	69
Tab. 43. Wyniki analizy skuteczności CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej. ....	71
Tab. 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, otrzymane na podstawie metaanalizy sieciowej. ....	71
Tab. 45. Zestawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa CET+FOLFOX vs PANI+FOLFOX, uwzględnione w badaniu Huxley 2017.....	71

Tab. 46. Wyniki skuteczności CET+FOLFIRI i PANI+FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań. ....	72
Tab. 47. Wyniki analizy bezpieczeństwa CET+FOLFIRI vs PANI+ FOLFIRI pochodzące z pojedynczych ramion odnalezionych badań. ....	73
Tab. 48. Zestawienie kryteriów włączenia badań, potencjalnie istotnych z punktu widzenia metaanalizy sieciowej. ....	75
Tab. 49. Zestawienie współczynników ryzyka, związanych z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównywanych interwencji - populacja ITT. ....	77
Tab. 50. Zestawienie współczynników ryzyka, związanych z przeżyciem całkowitym (OS) dla porównywanych interwencji - model IPCW. ....	77
Tab. 51. NMA - stałe HR; przeżycie całkowite (OS). ....	78
Tab. 52. Zestawienie współczynników ryzyka, związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby (PFS) dla porównywanych interwencji. ....	79
Tab. 53. NMA - stałe HR; przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). ....	79
Tab. 54. NMA - OR dla ORR. ....	80
Tab. 55. NMA - OR dla ZN stopnia 3+ i ZN stopnia 3+ związane z leczeniem. ....	80
Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab. ....	82
Tab. 57. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab. ....	84
Tab. 58. Wyniki analizy skuteczności w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. ....	95
Tab. 59. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-177: PEM vs SoC. ....	98
Tab. 60. Spis badań włączonych do przeglądu w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji. ....	105
Tab. 61. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla interwencji. ....	106
Tab. 62. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań dla panitumumabu. ....	107
Tab. 63. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-177 ....	109
Tab. 64. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne bezpłatnie w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ). ....	136
Tab. 65. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym - składowe schematów FOLFOX i FOLFIRI. ....	137
Tab. 66. Leki, dostępne bezpłatnie, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie MZ). ....	142
Tab. 67. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	154