

Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

KEYTRUDA® (pembrolizumab)

w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1



Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Spis treści

1	Uwagi do całości analiz.....	5
1.1	Uwaga 1.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	5
2	Uwagi do analizy klinicznej (AKL) i analizy ekonomicznej (AE).....	5
2.1	Uwaga 2.....	5
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	6
3	Uwagi do analizy klinicznej (AKL).....	14
3.1	Uwaga 3.....	14
3.1.1	Podpunkt a.....	14
3.1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	14
3.1.2	Podpunkt b.....	16
3.1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	16
3.1.3	Podpunkt c.....	22
3.1.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	23
3.2	Uwaga 4.....	25
3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	25
4	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE).....	51
4.1	Uwaga 5.....	51
4.1.1	Podpunkt a.....	51
4.1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	51
4.1.2	Podpunkt b.....	53
4.1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	53
4.1.3	Podpunkt c.....	54
4.1.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	54
4.1.4	Podpunkt d.....	54
4.1.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	54
4.1	Uwaga 6.....	54
4.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	55
5	Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA).....	55
5.1	Uwaga 7.....	55
5.1.1	Podpunkt a.....	56

5.1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	56
5.1.2	Podpunkt b.....	56
5.1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	56
5.1.3	Podpunkt c	57
5.1.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	58
6	Uwagi dotyczące źródeł informacji.....	58
6.1	Uwaga 8.....	58
6.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	59
7	Prośby dotyczące analiz.....	59
7.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	59
	Piśmiennictwo	74

1 Uwagi do całości analiz

1.1 Uwaga 1

Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach wszystkich zapisów dotyczących produktu leczniczego Keytruda pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia, a także ujednolicenie ich z aktualnie obowiązującym programem lekowym (od października 2025 r.) m.in. w zakresie objęcia refundacją leczenia trastuzumabem derukstekanem w ramach II lub kolejnych linii leczenia.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższej prośby pragniemy zauważyć, że zapisy programu lekowego uwzględnione w przedłożonych analizach w zakresie dotyczącym interwencji będącej przedmiotem wniosku są tożsame z zapisami w uzgodnionej wersji projektu programu lekowego załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Jedyne różnice pomiędzy wskazanymi wersjami programu lekowego dotyczą zapisów odnoszących się do terapii objętej refundacją po dacie złożenia analiz, tj. trastuzumabu derukstekanu finansowanego począwszy od 1 października 2025 r. dla chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia opartym na trastuzumabie (w II lub kolejnej linii leczenia). Tym samym przedłożone analizy, w zakresie donoszącym się do przedmiotu wniosku, przedstawiają zapisy zgodne z uzgodnioną wersją projektu programu lekowego B.58. załączoną do zlecenia Ministra Zdrowia i nie wymagają dodatkowych uzupełnień. Ponadto, w związku z objęciem refundacją od 1 października 2025 r. produktu Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu drugiej linii HER-2 dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ po uprzednim zastosowaniu trastuzumabu (zał. B.58 do MZ 18/12/2025), strukturę dalszego leczenia w modelu zmodyfikowano z uwzględnieniem trastuzumabu derukstekan (patrz rozdział 7.1.1).

2 Uwagi do analizy klinicznej (AKL) i analizy ekonomicznej (AE)

2.1 Uwaga 2

Przegląd systematyczny był aktualny na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czas jaki upłynął pomiędzy datą wyszukiwania (sierpień 2025 r.) a datą weryfikacji analiz, zwracam się z

uprzejmą prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku, np. w ramach problemu decyzyjnego: NCCN.3.2025, NCCN.4.2025 (edycja polska), w ramach analizy klinicznej: Janjigian 2025, w ramach analizy ekonomicznej: You 2025, Liang 2025.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższe prośby zamieszczamy poniżej dokumenty opublikowane pomiędzy datą wyszukiwania w przedłożonych do oceny analizach (sierpień 2025 r.) a datą ich weryfikacji przez Agencję.

W ramach dodatkowego przeglądu dla analizy problemu decyzyjnego zidentyfikowano wytyczne kliniczne: NCCN 3.2025 GC, NCCN 4.2025 GEJC, NCCN 3.2025 GEJC Poland.

Odnalezione dokumenty nie wpływają na zmianę wnioskowania. Wśród pacjentów HER2-dodatnich ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się zastosowanie ocenianej interwencji – skojarzenia chemioterapii z trastuzumabem i pembrolizumabem.

Tabela 1. Podsumowanie wytycznych klinicznych odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 3.2025 GC)	Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawanowanego, nowotworowego lub przerzutowego raka żołądka (jeśli leczenie miejscowe nie jest wskazane). Leczenie pierwszego rzutu – oksaliplatyna jest preferowana zamiast cisplatyny ze względu na niższą toksyczność. - Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-dodatnich: - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab [2A]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab [1]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; - Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-ujemnych: - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuksymab-clzb dla guzów CLDN18.2-dodatnich [1]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna [2A]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5];
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 4.2025 GEJC)	Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawanowanego, nowotworowego lub przerzutowego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego.
National Comprehensive Cancer	Wytyczne dot. leczenia systemowego

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawanowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Network (NCCN), 2025 (NCCN 3.2025 GEJC Poland)	nieoperacyjnego miejscowo za- awansowanego, nawrotowego lub przerzuto- wego gruczola- koraka połącze- nia żołądkowo- przełykowego – opracowanie dla Polski	○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna [2A]; • <u>Schematy preferowane w przypadku guzów MSI-H/dMMR (niezależnie od statusu PD-L1):</u> ○ pembrolizumab [2A]; ○ dostarlimab-gxly [2A]; ○ niwolumab i ipilimumab [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab [2A] • Inne zalecane schematy: ○ fluorouracyl i irynotekan [2A]; ○ paklitaksel z karboplatiną lub cisplatyną [2A]; ○ docetaksel z lub bez irynotekan [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) [2A]; ○ docetaksel, cisplatyna i oksaliplatyna [2A]; • Przydatne w określonych przypadkach: ○ entrektytib, larotrektytib lub repotrektytib w guzach dodatnich dla fuzji genu <i>NTRK</i> [2B];
---	--	---

CPS – skumulowany wskaźnik pozytywności (z ang. *Combined Positivity Score*); **PD-L1** – receptor programowanej śmierci 1 (z ang. *Programmed Death Receptor 1*).

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego analizy klinicznej, o nowe dowody opublikowane po dacie złożenia wniosku, poniżej przedstawiono informacje pochodzące z publikacji *Janjigian 2025*. Publikacja *Janjigian 2025* prezentuje wyniki analizy HRQoL wykonanej u pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* (dane dla drugiej analizy *interim*, DCO 25.05.2022).

Opisana w publikacji *Janjigian 2025* analiza HRQoL badania *KEYNOTE-811* została przeprowadzona w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i jego modułu dodatkowego, specyficznego dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22, a także EQ-5D-5L. Ocenie poddano następujące parametry (wyniki obliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów):

- średnia zmiana wyniku po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej (wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów),
- czas do pogorszenia (TTD, z ang. *time to deterioration*) definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia pogorszenia danego parametru (zmiana o ≥ 10 punktów), względem wartości wyjściowej, z potwierdzeniem zmiany w następnym badaniu,
- odsetek pacjentów uzyskujących poprawę albo stabilizację wyniku dla wybranej domeny.

Skupiono się przede wszystkim na ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, wg EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL), ocenie nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza QLQ-STO22 oraz ogólnej samooceny samopoczucia pacjenta wg EQ-5D-5L VAS. Dodatkowo, w analizach uwzględniono poszczególne domeny oceniane w ramach EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne, podskale objawowe: nudności/wymioty i spadek apetytu.

Zgodnie z protokołem, w ocenie jakości życia uwzględniono populację pacjentów którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wypełnili minimum jeden kwestionariusz oceny jakości życia. Dodatkowo, wykonano ocenę w wyodrębnionej z tej grupy chorych podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 .

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki przedstawionych analiz zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podsumowanie informacji dotyczących metodyki analizy HRQoL; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC badanie KEYNOTE-811 (Janjigian 2025).

Parametr	Opis
Populacja	Analiza w populacji, obejmującej pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wypełnili minimum jeden kwestionariusz oceny jakości życia. Dodatkowo: ocena w wyodrębnionej z tej grupy chorych podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1.
Zakres analiz	Ocena prowadzona w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (<i>the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30</i>) i jego modułu dodatkowego, specyficznego dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22, a także EQ-5D-5L. - Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczone do oceny jakości życia i funkcjonowania pacjentów onkologicznych, składa się z 30 pytań, na podstawie udzielanych odpowiedzi analizowane są: funkcjonowanie chorego (5 domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne), nasilenie wybranych objawów chorobowych (9 domen wieloelementowych lub pojedynczych pytań: duszność, nudności i wymioty, zmęczenie, ból, bezsenność, zaparcia, spadek apetytu, biegunka i trudności finansowe) oraz ogólna jakość życia/stan zdrowia (GHS/QoL); uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów; dla domen funkcjonalnych oraz GHS/QoL wyższy wynik punktowy oznacza lepsze funkcjonowanie lub jakość życia, a w przypadku skal dotyczących występowania objawów, wyższa punktacja wskazuje na większe obciążenie objawami chorobowymi, - EORTC QLQ-STO22 to moduł uzupełniający ogólny kwestionariusz EORTC QLQ-C30, dedykowany dla pacjentów z rakiem żołądka, ocenia się 5 wieloelementowych skal (dysfagia, dolegliwości bólowe, objawy dotyczące górnego odcinka przewodu pokarmowego, ograniczenia żywieniowe, problemy emocjonalne) oraz 3 pojedyncze pytania (suchość jamy ustnej, postrzeganie ciała i łysienie); wyniki przekształca się na wynik w skali od 0 do 100 punktów, a wyższa punktacja oznacza większe nasilenie objawów, - Narzędzie EQ-5D-5L służy do określenia ogólnego stanu zdrowia, z oceną 5 wymiarów funkcjonowania i samopoczucia: poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból i niepokój/depresja; ponadto, przedstawia się wynik EQ-5D VAS wyrażający ogólny stan zdrowia oceniany przez pacjenta, w skali od 0 („najgorszy możliwy stan zdrowia”) do 100 („najlepszy możliwy stan zdrowia”)
Punkty końcowe	Predefiniowane eksploracyjne punkty końcowe: - średnia zmian wyniku po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej (wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów), - czas do pogorszenia (TTD, z ang. <i>time to deterioration</i>) definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia pogorszenia danego parametru (zmiana o ≥ 10 punktów), względem wartości wyjściowej, z potwierdzeniem zmiany w następnym badaniu - odsetek pacjentów uzyskujących poprawę albo stabilizację wyniku dla wybranej domeny. Ocena ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, wg EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL), ocena nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza QLQ-STO22 oraz ogólna samoocena samopoczucia

Parametr	Opis
	pacjenta wg EQ-5D-5L VAS, dodatkowo: funkcjonowanie fizyczne, podskale objawowe: nudności/wymioty i spadek apetytu oceniane w ramach EORTC QLQ-C30.
Analiza statystyczna	- podsumowano dane dot. <i>completion rate</i> (odsetek pacjentów uwzględnionych w ocenie HRQoL na danej wizycie, którzy otrzymali leczenie i ukończyli przynajmniej jeden kwestionariusz oceny jakości życia) i <i>compliance rate</i> (odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie i ukończyli przynajmniej jeden kwestionariusz oceny jakości życia, wśród chorych, u których należy spodziewać się wykonania oceny, z wykluczeniem pacjentów, brakujących na danej wizycie, np. z powodu zakończenia leczenia) - średnia zmiana wyniku punktowego, względem wartości wyjściowej była oceniana w 24 tyg. (predefiniowany moment oceny), co miało zapewnić wystarczającą liczbę pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze (<i>completion rate</i>: 60%; <i>compliance rate</i>: ≥80%); średnie zmiany wyniku, względem wartości wyjściowej, wyznaczono metodą najmniejszych kwadratów (LSM, <i>least squares mean</i>) - w analizie TTD wykorzystano metodę Kaplana-Meiera i stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Cox'a - poprawa w zakresie wybranego aspektu HRQoL była zdefiniowana jako poprawa odpowiedniego wyniku punktowego o ≥10 punktów, stwierdzona w dowolnym momencie trwania badania, potwierdzona na wizycie wykonanej ≥6 tygodni później; u pacjentów bez istotnej poprawy, stabilizację definiowano jako zmianę wyniku o <10 punktów, potwierdzona po ≥6 tygodniach, albo o <10 punktów, z poprawą na wizycie wykonanej po 6 tygodniach. - różnice pomiędzy grupami, dotyczące odsetków pacjentów uzyskujących poprawę/stabilizację danego aspektu HRQoL porównywano za pomocą metody Miettinena i Nurminena, ze stratyfikacją

Ogółem, w analizie HRQoL uwzględniono 685 pacjentów (345 osób włączonych do grupy PEMRO+SoC vs 340 chorych z grupy kontrolnej), Wyjściowo, odsetki pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze – wskaźniki *compliance* i *completion*, wyniosły >92% w każdej z grup, natomiast po 24 tygodniach trwania badania, spadły do odpowiednio >80% i >55%. W obrębie całej analizowanej populacji, u 583 osób stwierdzono raka żołądka z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥1), w obrębie tej grupy chorych liczebność porównywanych grup wynosiła 293 chorych w grupie PEMBRO+SoC oraz 290 pacjentów w grupie kontrolnej. Wyjściowe wskaźniki wypełniania zadanych kwestionariuszy przekraczały 93% w każdej z grup; natomiast w 24 tygodniu wskaźniki wyniosły: *compliance*: >79%, *completion*: >53%.

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące średniej zmiany wyniku punktowego po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej, dla wybranych domen ocenianych w ramach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 i EQ-5D-5L.

Tabela 3. HRQoL; kwestionariusze EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22 i EQ-5D-5L; średnia zmiana wyniku po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) i populacja ogólna; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2025).

Parametr	PEMBRO+SoC			PBO+SoC			PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	wynik wyjściowy, średnia (SD)	wynik z 24 tyg., średnia (SD)	zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej, średnia ¹ (95% CI)	wynik wyjściowy, średnia (SD)	wynik z 24 tyg., średnia (SD)	zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej, średnia ¹ (95% CI)	różnica w średnich zmianach (95% CI)
subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1)							
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	69,56 (19,60) [N=274]	70,73 (17,51) [N=197]	0,89 (-1,58; 3,36) [N=292]	67,09 (19,63) [N=277]	72,19 (16,89) [N=154]	2,00 (-0,69; 4,70) [N=290]	-1,12 (-4,44; 2,21)
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	24,08 (21,11) [N=273]	13,63 (15,27) [N=195]	-9,59 (-11,89; -7,30) [N=292]	23,55 (21,37) [N=276]	12,63 (15,50) [N=155]	-9,86 (-12,33; -7,39) [N=290]	0,27 (-2,63; 3,16)
EQ-5D-5L VAS	76,48 (17,19) [N=277]	78,89 (14,90) [N=198]	1,20 (-0,81; 3,21) [N=292]	75,45 (18,45) [N=278]	79,54 (14,66) [N=155]	1,36 (-0,81; 3,53) [N=290]	-0,16 (-2,84; 2,51)
populacja ogólna							
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	68,91 (19,17) [N=320]	70,67 (17,65) [N=231]	1,18 (-1,12; 3,49) [N=344]	67,26 (20,59) [N=322]	72,46 (17,25) [N=190]	2,34 (-0,14; 4,82) [N=339]	-1,16 (-4,23; 1,91)
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	-0,02 (-2,57; 2,54)
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,32 (-2,62; 3,26)
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,10 (-4,21; 4,40)
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	24,40 (21,26) [N=319]	13,65 (15,06) [N=229]	-9,76 (-11,87; -7,65) [N=344]	23,44 (21,80) [N=320]	12,89 (15,23) [N=190]	-9,74 (-11,97; -7,51) [N=339]	-0,01 (-2,60; 2,57)
EQ-5D-5L VAS	76,33 (16,82) [N=324]	78,66 (14,35) [N=232]	0,95 (-0,87; 2,76) [N=344]	75,93 (18,61) [N=324]	80,16 (14,40) [N=191]	1,63 (-0,30; 3,56) [N=339]	-0,69 (-3,06; 1,68)

1 średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Mean).

Wyjściowe wartości oceny wybranych aspektów HRQoL były zbalansowane pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC. Zarówno w obrębie subpopulacji z CPS ≥ 1 , jak i w populacji ogólnej badania KEYNOTE-811, po 24 tygodniach, w obu grupach zaobserwowano utrzymanie ogólnej jakości życia (EORTC QLQ-C30: GHS/QoL, EQ-5D-5L VAS) i zmniejszenie natężenia dolegliwości bólowych (EORTC QLQ-STO22: podskala bólu). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC w zakresie wpływu na oceniane aspekty jakości życia leczonych pacjentów.

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) wybranych aspektów jakości życia.

Tabela 4. HRQoL; kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; czas do pogorszenia (TTD); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) i populacja ogólna; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2025).

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	12-mies. TTD [%]	12-mies. TTD [%]	HR (95% CI)
subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1)			
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	68,4%	72,4%	1,13 (0,81; 1,58)
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	68,6%	69,5%	0,96 (0,69; 1,33)
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	62,4%	65,8%	1,21 (0,89; 1,63)
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	68,4%	72,5%	1,18 (0,86; 1,64)
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	86,5%	87,8%	0,99 (0,60; 1,65),
populacja ogólna			
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	68,0%	71,3%	1,14 (0,84; 1,55)
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	67,9%	70,9%	1,05 (0,78; 1,42)
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	63,1%	66,5%	1,23 (0,93; 1,63)
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	68,1%	71,8%	1,18 (0,87; 1,60)
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	86,5%	87,8%	0,99 (0,62; 1,58)

Zarówno w obrębie subpopulacji z CPS ≥ 1 , jak i w populacji ogólnej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBO+SoC vs PBO+SoC w zakresie czasu do pogorszenia w wybranych aspektach HRQoL.

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne dane dotyczące odsetków pacjentów uzyskujących poprawę, stabilizację stanu albo pogorszenie w zakresie wybranych parametrów ocenianych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-STO22.

Tabela 5. HRQoL; kwestionariusze EPRTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; ogólna poprawa lub utrzymanie się jakości życia leczonych pacjentów; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) i populacja ogólna; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2025*).

Parametr	PEMBRO+SoC				PBO+SoC			
	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	brak danych	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	brak danych
subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1)								
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	31,7%	39,9%	18,4%	9,9%	32,1%	38,3%	17,9%	11,7%
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	15,4%	59,7%	15,0%	9,9%	17,2%	54,1%	17,2%	11,4%
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	32,8%	45,4%	12,3%	9,6%	28,3%	43,8%	15,5%	12,4%
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	23,2%	55,6%	10,6%	10,6%	19,3%	55,5%	14,5%	10,7%
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	40,3%	43,0%	5,8%	10,9%	32,8%	45,5%	7,6%	14,2%
populacja ogólna								
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	31,6%	40,3%	17,4%	10,7%	31,8%	39,7%	16,5%	12,0%
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	14,8%	58,3%	15,9%	11,0%	15,9%	56,5%	15,9%	11,8%
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	32,5%	44,9%	11,6%	11,0%	27,6%	45,0%	14,7%	12,6%
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	22,9%	54,5%	10,4%	12,6%	21,2%	54,1%	13,5%	11,2%
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	40,0%	42,0%	6,1%	11,9%	32,1%	46,2%	7,4%	14,4%

Zarówno w obrębie subpopulacji z CPS ≥ 1 , jak i w populacji ogólnej, odsetki pacjentów uzyskujących poprawę lub stabilizację w zakresie wybranych aspektów jakości życia, była zbliżona w obu grupach (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC).

W wykonanej analizie wykazano, że uwzględnienie pembrolizumabu w schemacie leczenia nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia leczonych pacjentów, w porównaniu do stosowania placebo z trastuzumabem i chemioterapią – takie zależności utrzymywały się niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

W przedłożonej Analizie Klinicznej, przedstawiono opis tej analizy HRQoL na podstawie źródeł dostępnych na dzień złożenia wniosku – doniesienia konferencyjnego *Janjigian 2024a* i dokumentu *EPAR Keytruda 2023*. W związku z tym, najważniejsze spośród przedstawionych powyżej informacji zostały już uwzględnione w analizach, i aktualizacja źródeł danych nie wpływa na wnioskowanie raportu.

W ramach aktualizacji przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej uwzględniono nowe dowody opublikowane po dacie złożenia wniosku (*Liang 2025, You 2025*) – charakterystykę oraz wyniki analizy podstawowej dla populacji wnioskowanej (tj. dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ z ekspresją PD-L1 ≥ 1) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki oraz wyniki włączonych badań.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
Liang 2025 (Chiny)	- Populacja: dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ (wyniki w podgrupie z ekspresją PD-L1 ≥ 1) - Sposób modelowania: PSM - Typ analizy: CUA	PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT	<u>ICUR: 49 849,43 \$/QALY</u> Δkoszty: 15 525,22 \$ ΔQALY: 0,31
	Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		
	Horyzont: dożywotni		
	Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty)		
	Źródło danych klinicznych: badanie <i>KEYNOTE-811</i>		
	Źródło użyteczności: w oparciu o badanie <i>ToGA</i> ¹ , <i>NICE TA208</i> ²		
	Próg opłacalności: 13 333,29 \$/QALY ³		
You 2025 (Stany Zjednoczone)	- Populacja: dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ (wyniki w podgrupie z ekspresją PD-L1 ≥ 1) - Sposób modelowania: model semi-Markowa - Typ analizy: CUA	PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT	<u>ICUR: 750 750,50 \$/QALY</u> Δkoszty: 247 474,27 \$ ΔQALY: 0,33
	Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$		
	Horyzont: dożywotni		
	Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty)		
	Źródło danych klinicznych: badanie <i>KEYNOTE-811</i>		
	Źródło użyteczności: w oparciu o badanie <i>ToGA</i> ¹ i opracowanie <i>Carter 2015</i> ⁴		
	Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY		

- 1 T. Shiroiwa, T. Fukuda, and K. Shimozuma, "Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab to Treat HER2-Positive Advanced Gastric Cancer Based on the Randomised ToGA Trial," *British Journal of Cancer* 105, no. 9 (2011): 1273–1278, <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.390>;
- 2 National Institute for Health and Care Excellence, Trastuzumab for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer: Technology Appraisal Guidance (TA208) (National Institute for Health and Care Excellence, 2010), <http://www.nice.org.uk/guidance/ta208>;
- 3 próg opłacalności ustalono zgodnie z chińskimi wytycznymi dotyczącymi oceny farmakoeconomicznej, na poziomie od jednej do trzech wartości PKB *per capita* w przeliczeniu na lata życia skorygowane o jakość. Według oficjalnych danych Narodowego Biura Statystycznego Chin, PKB na lata życia skorygowane o jakość w 2024 roku wynosiła 13 333,29 \$;
- 4 Carter GC, King DT, Hess LM, et al. Health state utility values associated with advanced gastric, oesophageal, or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review. *J Med Econ* 2015; 18: 954–966.

W obu włączonych analizach kosztów-użyteczności, populację docelową stanowili chorzy na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego (przedstawiono wyniki w podgrupie z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1). Pacjenci otrzymywali terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz z chemioterapią lub komparator (trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią) w leczeniu 1. linii. W publikacji *Liang 2025* przeprowadzona ocena dotyczyła pacjentów leczonych w Chinach, natomiast w analizie *You 2025* przedstawiono wyniki dla systemu ochrony zdrowia w Stanach Zjednoczonych.

Zgodnie z wynikami obu analiz, immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią okazała się strategią bardziej skuteczną i bardziej kosztowną względem trastuzumabu dodanego do chemioterapii.

3 Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

3.1.1 Podpunkt a

W ramach prezentacji wyników raportowanych w analizie klinicznej nie wskazano informacji na temat istotności klinicznej oraz zakresu wyników (wartość MCID) dla uwzględnionych punktów końcowych, w przypadku których można wnioskować o równorzędności lub przewadze klinicznej ocenianej interwencji.

3.1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W badaniu *KEYNOTE-811* analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia pembrolizumabem danym do terapii standardowej nad leczeniem standardowym w odniesieniu do dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz jednego kluczowego drugorzędowego punktu końcowego: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*). Potwierdzono znamiennej wyższość pembrolizumabu w tym zakresie, w tym redukcję ryzyka zgonu w

danym okresie czasu o 20%, progresji lub zgonu o 30% oraz zwiększenie prawdopodobieństwa ORR o 43%. W przypadku tych punktów końcowych nie ma ustalonej, powszechnie przyjętej wartości MCID.

W ramach analizy HRQoL prowadzonej w oparciu o wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 autorzy badania *KEYNOTE-811* oceniali występowanie „poprawy” lub „pogorszenia” w zakresie danej domeny, zdefiniowanej jako zmiana (zwiększenie lub spadek) wyniku o ≥ 10 punktów, względem wartości wyjściowej, z potwierdzeniem takiej zmiany w następnym badaniu (*Janjigian 2024a, Janjigian 2025, EPAR Keytruda 2023*). Jest to punkt odcięcia dla minimalnej istotnej różnicy (MID, *minimally important difference*) dla EORTC QLQ-C30 zgodny z progiem zaproponowanym w pierwszych wytycznych oceny tego kwestionariusza, oznaczającym co najmniej umiarkowaną zmianę (*EORTC 2001, Musoro 2023*).

W ostatnim czasie pojawiają się dowody przemawiające za tym, że zamiast przyjęcia jednego kryterium istotności, wspólnego dla wszystkich parametrów EORTC QLQ-C30, bardziej odpowiednie może być zróżnicowanie progów odcięcia (MID), w zależności od ocenianej populacji (typ nowotworu), testowanej domeny i metody analizy, a także kierunku zmiany (*Musoro 2023*). Z tego względu, w oparciu o wyniki analizy opublikowanych badań klinicznych oceniających populacje pacjentów z różnymi typami nowotworów, zaproponowane zostały nowe progi MID, specyficzne dla ocenianego parametru i badanej populacji. W większości przypadków, wartości MID (różnice w obrębie grupy i różnice pomiędzy grupami) wahały się pomiędzy 5 a 10 punktami, jednak w niektórych przypadkach progi istotności mogły być nieco niższe (4 punkty) lub wyższe (18 punktów) (*Musoro 2023, Musoro 2019, Koller 2022, Musoro 2020, Clarke 2024*). Dotychczas stosowane zasady oceny (MID: 10 pkt., wartość wspólna dla wszystkich ocenianych parametrów) są łatwiejsze do zastosowania w praktyce klinicznej, a nowe, opublikowane dowody wspierają ich zastosowanie, pod warunkiem uwzględnienia pewnego ryzyka pominięcia niewielkich różnic punktowych, które mogą mieć znaczenie kliniczne (*Musoro 2023*).

Należy zaznaczyć, że w ramach wykonanych analiz nie uwzględniono oceny pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i dla takiej grupy chorych nie zdefiniowano nowych progów MID, dopasowanych do ocenianej domeny (*Musoro 2023, Musoro 2019, Koller 2022, Musoro 2020*). Jedynym punktem odniesienia dla oceny tych pacjentów pozostaje zatem standardowy próg odcięcia (MID) wynoszący 10 punktów, niezależnie od sytuacji.

Interpretacja modułów dodatkowych, opracowanych przez EORTC jako uzupełnienie ogólnego kwestionariusza QLQ-C30 (w tym specyficzny dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22) odbywa się w podobny sposób – standardowo, jako próg odcięcia przyjmuje się zmianę (zwiększenie lub spadek) wyniku o ≥ 10

punktów, co jest zgodne z podejściem zastosowanym przez autorów badania KEYNOTE-811 (Janjigian 2024a, Janjigian 2025, EPAR Keytruda 2023).

EQ-5D-5L VAS to narzędzie służące do określenia ogólnego stanu zdrowia pacjenta, które może być stosowane przez bardzo różnorodne grupy osób i nie istnieje jeden ustalony próg odcięcia dla minimalnej klinicznie istotnej zmiany wyniku, możliwy do zastosowania w każdym przypadku. Przy wyznaczaniu MID konieczne jest uwzględnienie wielu zmiennych, takich jak: badana populacja, choroba podstawowa i jej zaawansowanie czy stosowane leczenie, a także metody analizy (Cheng 2024, Al Sayah 2025). Wśród pacjentów onkologicznych, jako MID najczęściej przyjmuje się wartości mieszczące się w zakresie 7-12 punktów (Pickard 2007, McHorney 2020). Nie ma informacji na temat dokładnej wartości MID dla analizowanej populacji.

3.1.2 Podpunkt b

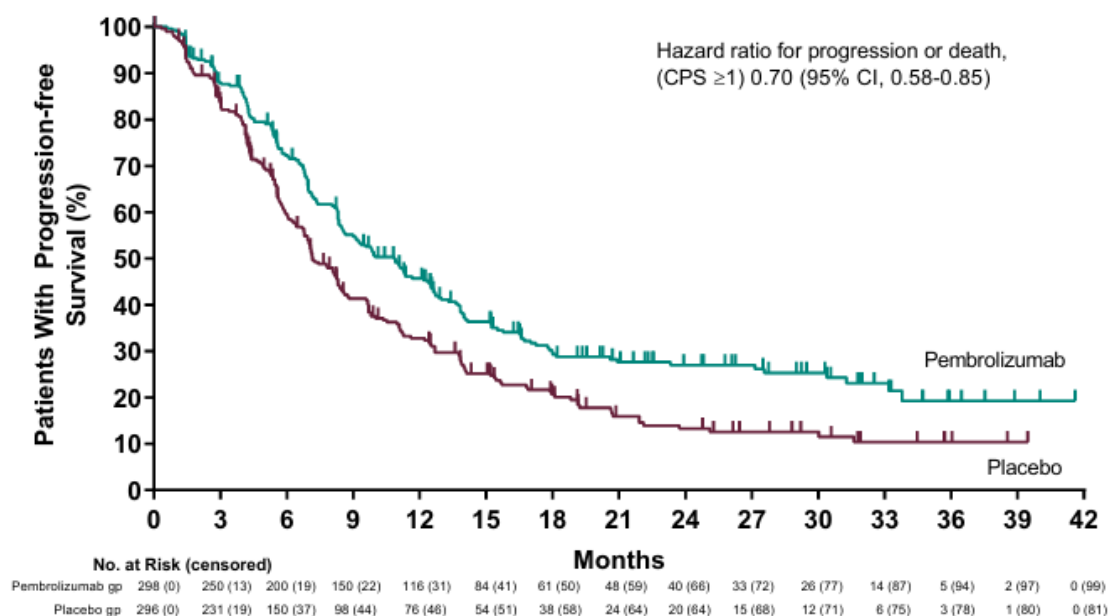
Prezentację wyników AKL należy uzupełnić o krzywe Kaplana-Meiera dot. przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

3.1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Na prośbę Agencji, poniżej zamieszczono wykresy krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS), które zaczerpnięto z publikacji źródłowych, włączonych do przeglądu (Janjigian 2023, Janjigian 2024).

Wykres 1. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1); druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).

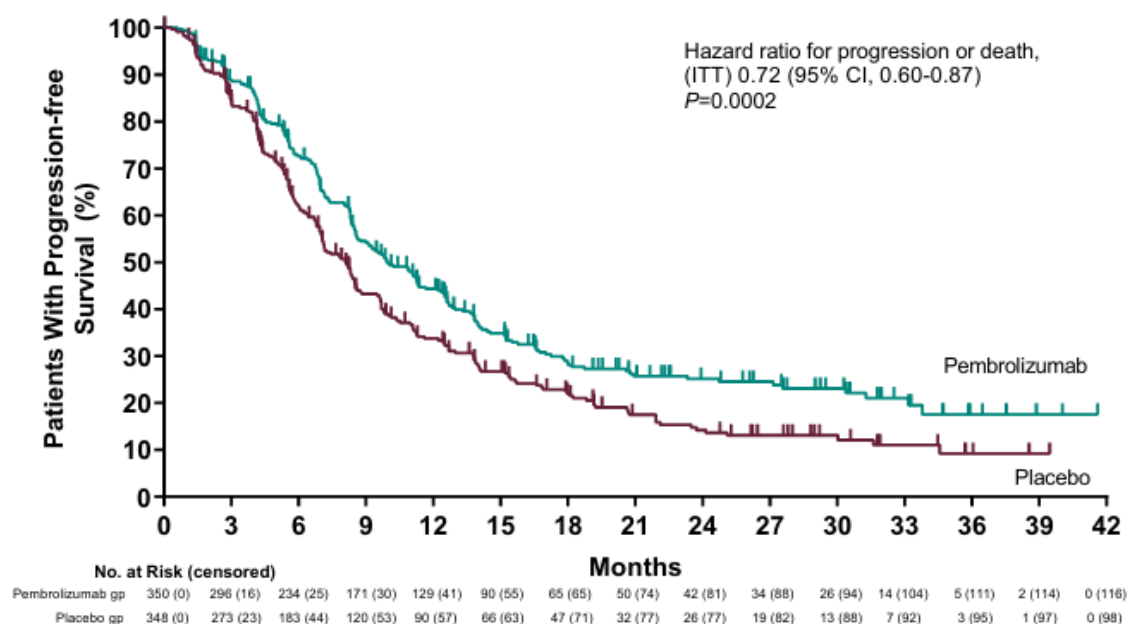
B



Źródło: Janjigian 2023.

Wykres 2. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); populacja ITT; druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).

A

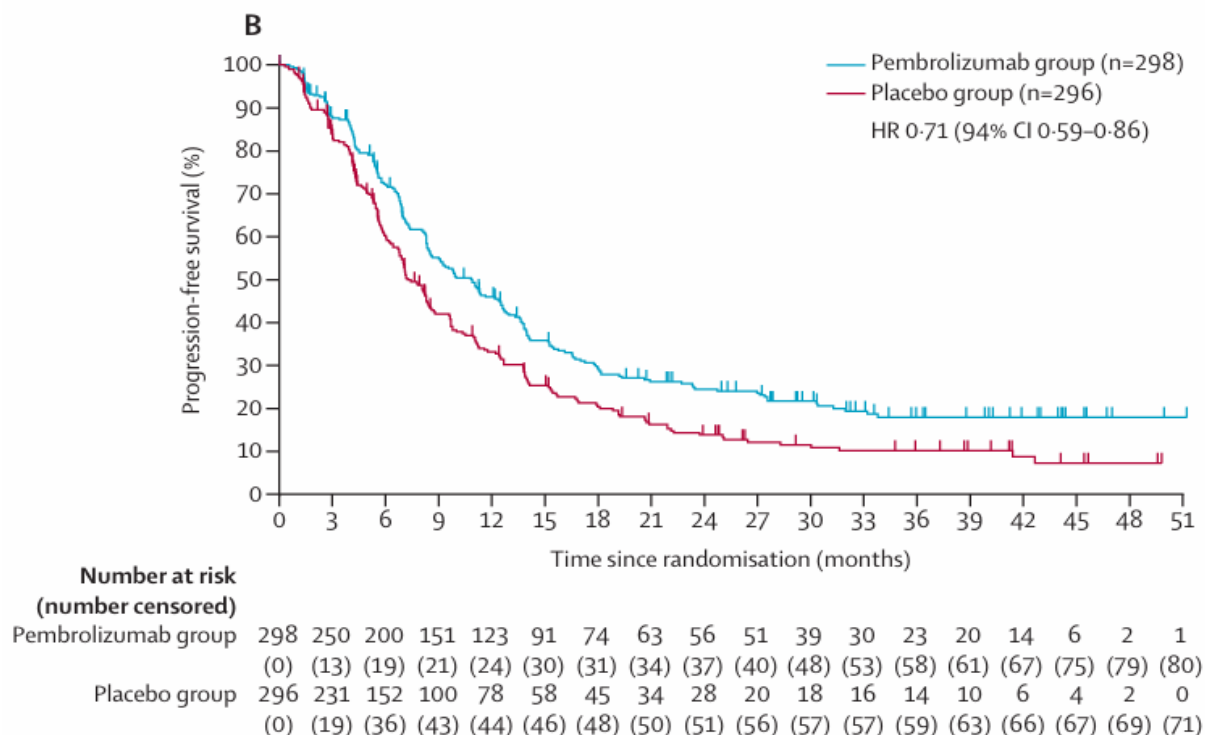


Źródło: Janjigian 2023.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

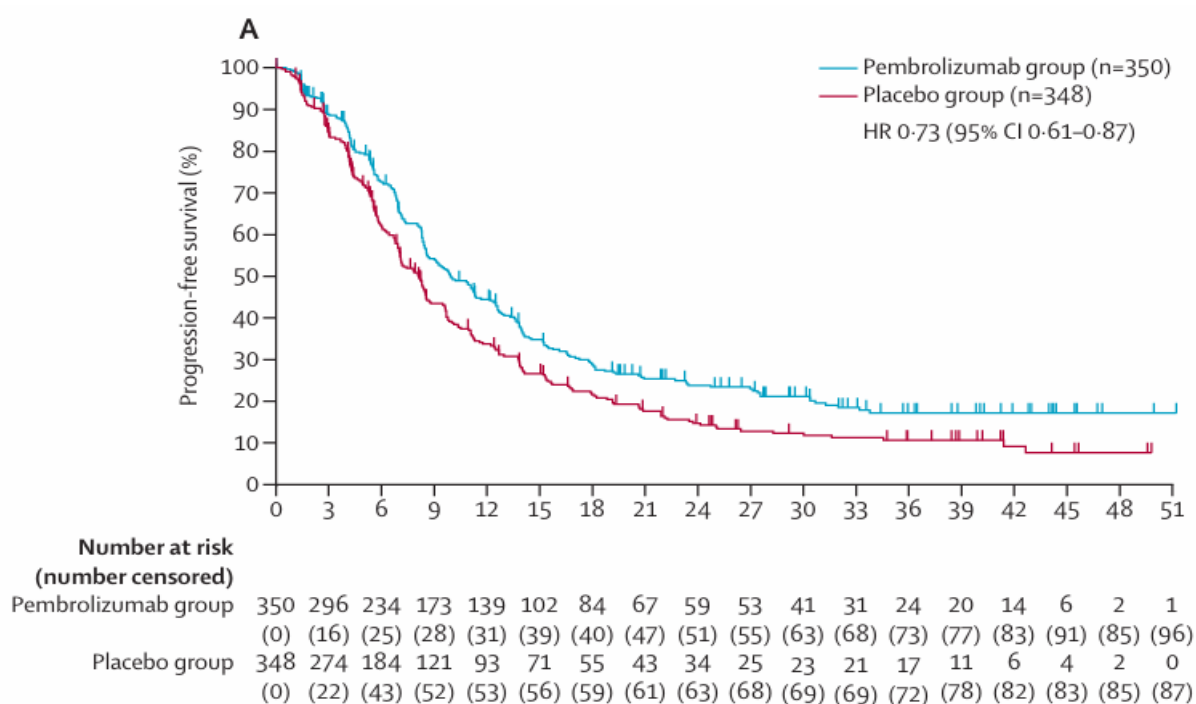
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 3. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1); trzecia analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).



Źródło: Janjigian 2023.

Wykres 4. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); populacja ITT; trzecia analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).



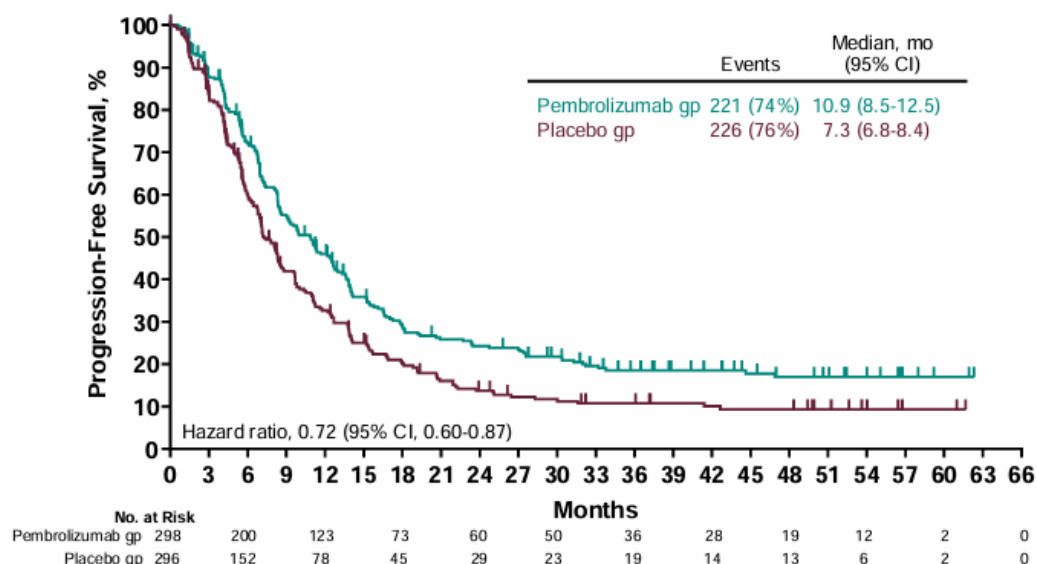
Źródło: Janjigian 2023.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 5. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1); analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

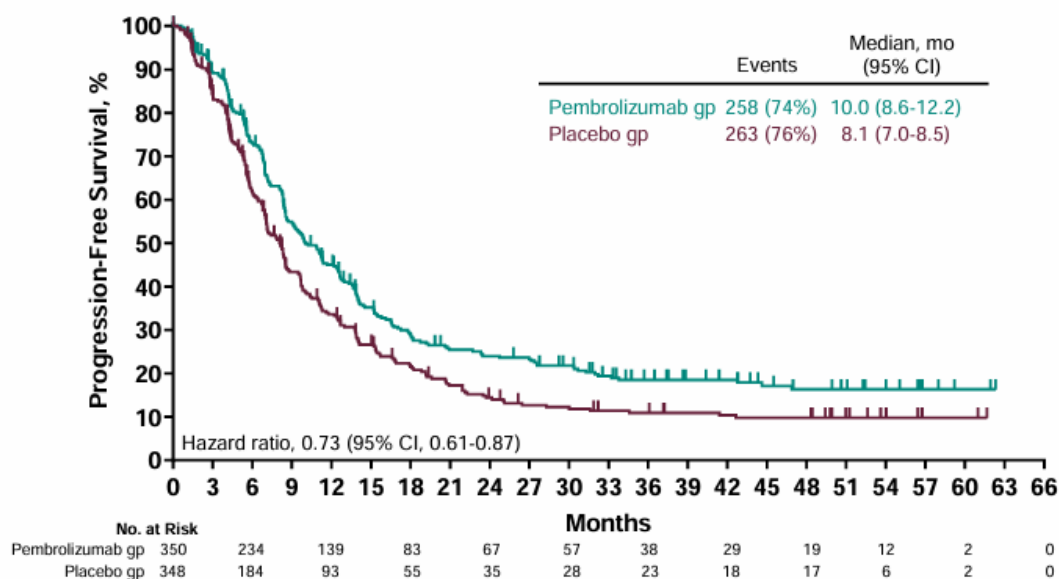
B.



Źródło: Janjigian 2024.

Wykres 6. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

A.



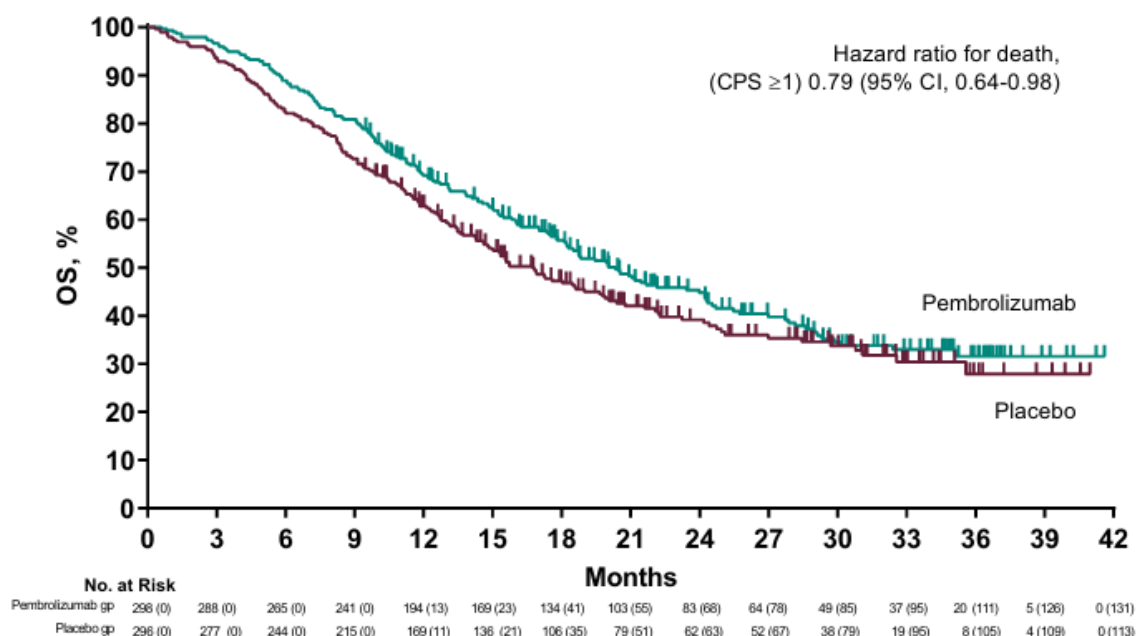
Źródło: Janjigian 2024.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 7. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1); druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).

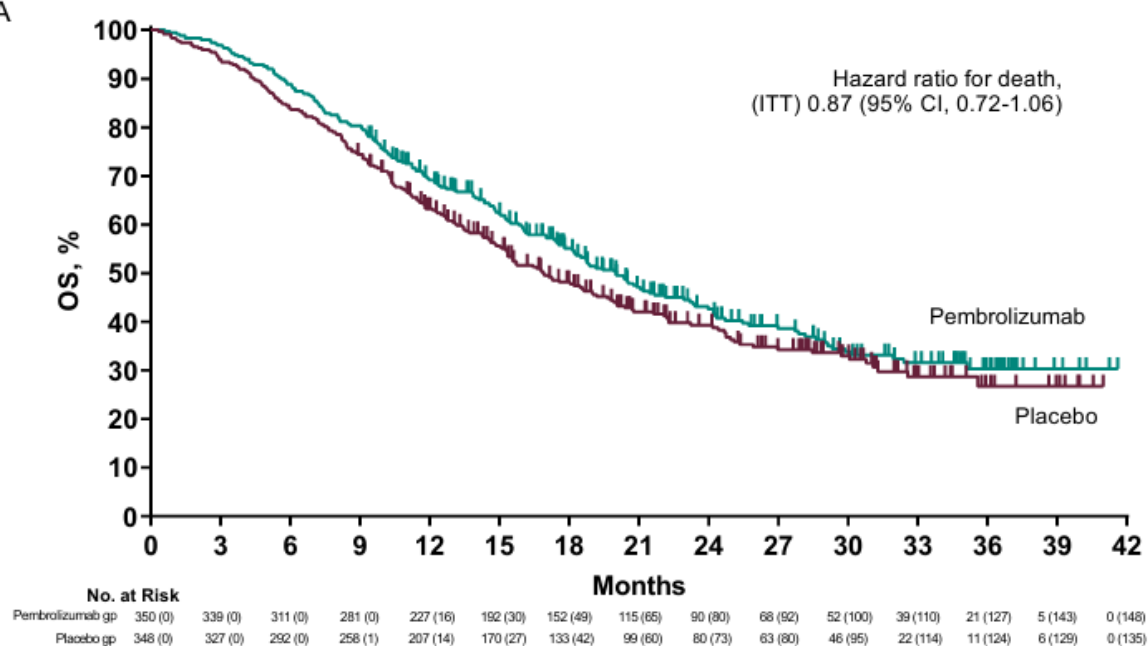
B



Źródło: Janjigian 2023.

Wykres 8. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); populacja ITT; druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).

A

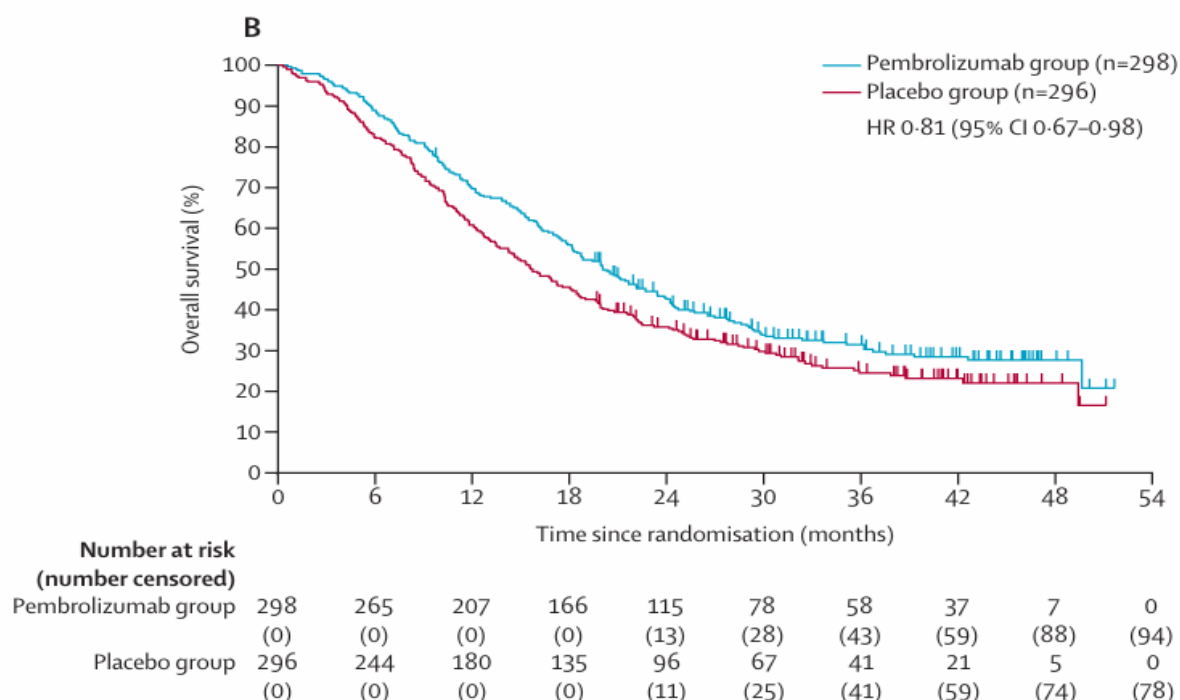


Źródło: Janjigian 2023.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

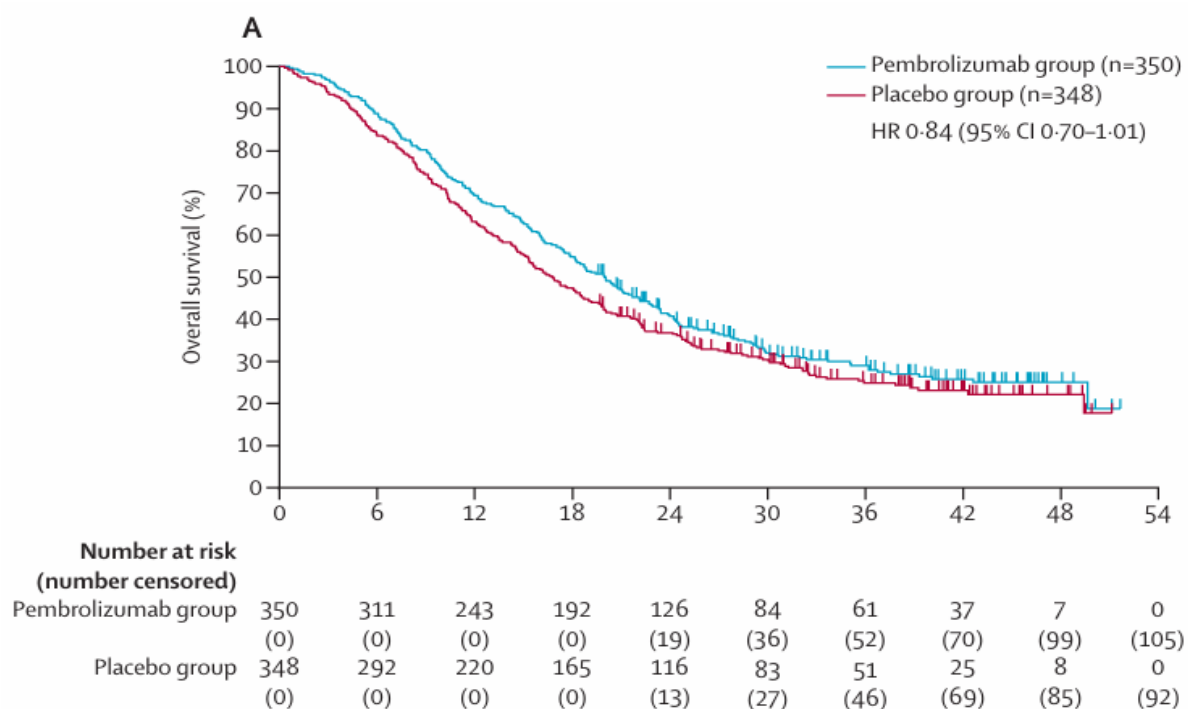
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 9. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1); trzecia analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).



Źródło: Janjigian 2023.

Wykres 10. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); populacja ITT; trzecia analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).



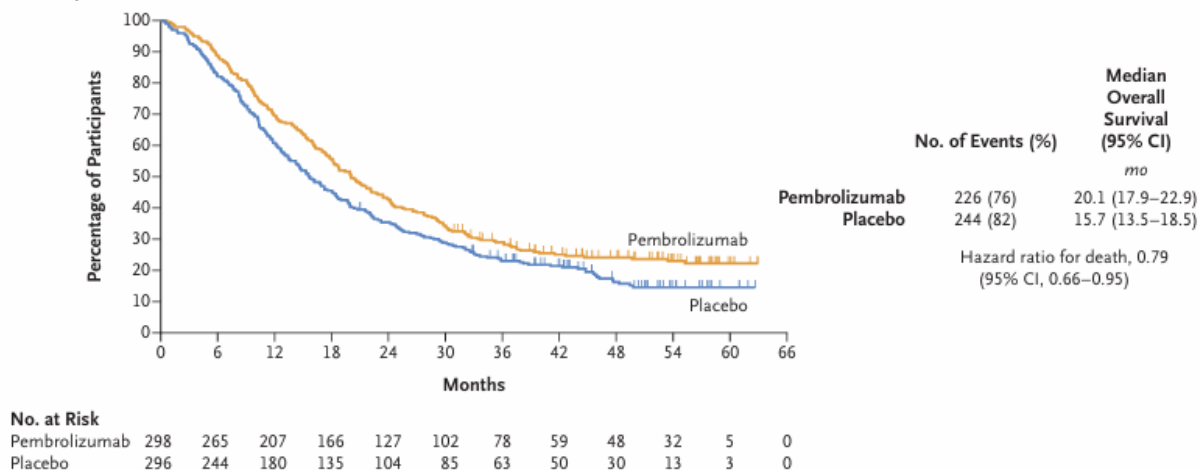
Źródło: Janjigian 2023.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 11. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1); analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

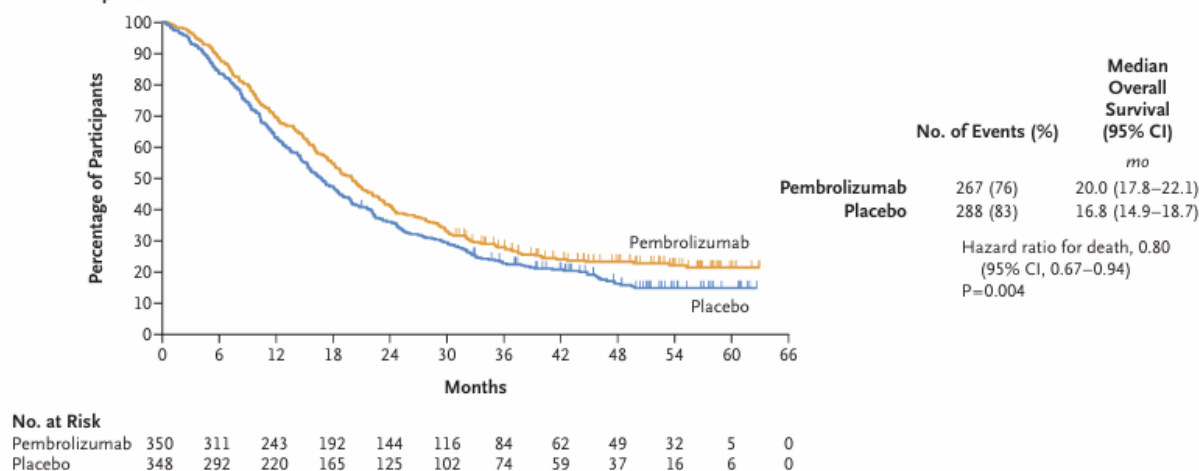
B Participants with PD-L1 Combined Positive Score of ≥ 1



Źródło: Janjigian 2024.

Wykres 12. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); populacja ITT; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

A All Participants



Źródło: Janjigian 2024.

3.1.3 Podpunkt c

W analizie klinicznej nie omówiono zaobserwowanych w badaniu KEYNOTE-811 różnic w skuteczności ocenianej interwencji w zależności od rodzaju chemioterapii, w skojarzeniu z którą stosowano pembrolizumab. Wyniki uzyskane w trakcie trzeciej analizy interim w podgrupach dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) wskazują na istotnie statystycznie różnice dla skojarzenia z kapecytabiną i oksaliplatyną (CAPOX), tj. HR: 0,74 (95%CI: 0,61; 0,90) oraz na brak istotnie statystycznie różnic dla skojarzenia z cisplatyną i 5-fluorouracylem (FP), tj. HR: 0,68 (95%CI: 0,43; 1,06). Wyniki analizy w podgrupach zostały przedstawione na podstawie publikacji źródłowych,

natomiast zaobserwowane istotne różnice w tym zakresie nie zostały omówione. W uwagi na powyższe, zasadnym wydaje się przedstawienie wyników testów interakcji dla ocenianych podgrup.

3.1.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach analiz w podgrupach wyróżnionych w badaniu *KEYNOTE-811*, większość uzyskanych wyników była zgodna z obserwacją w całej populacji, zarówno pod względem kierunku efektu, jak również jego istotności. Analiza w podgrupach obejmowała zarówno wstępnie zaplanowane analizy, jak również analizy *post-hoc*. Należy mieć na uwadze fakt, że pomimo ujęcia analizy w podgrupach w planie statystycznym, obliczenia te nie miały wystarczającej mocy statystycznej i wyniki takich analiz należy traktować ze szczególną ostrożnością. Różnice względem wyniku w całej populacji najczęściej mogą wynikać z mniejszej liczebności danej podgrupy, i mogą jedynie sugerować możliwy wpływ danej charakterystyki na oceniany efekt, ale nie przesądzać o jego wielkości lub istotności.

Autorzy badań nie uwzględnili w prowadzonych obliczeniach hazardu względnego współczynnika określającego interakcję leczenie-podgrupa, więc nie raportowano istotności takiej interakcji. Na potrzeby analizy własnej obliczono więc samodzielnie testy interakcji pomiędzy wynikami ocenianych podgrup, ale należy mieć na uwadze, że taka analiza jest mniej wiarygodna niż ocena interakcji prowadzona bezpośrednio w modelu regresji. W obliczeniach wykorzystano statystykę Q, obliczaną jako sumę iloczynów wag dla efektu w każdej podgrupie oraz kwadratu różnicy pomiędzy efektem w danej podgrupie, a średnim efektem obliczonym z wyniku dla wszystkich podgrup. Statystyka ta w ramach hipotezy zerowej o braku różnic pomiędzy efektem poszczególnych podgrup ma rozkład Chi-kwadrat z liczbą stopni swobody wynoszącą liczbę analizowanych podgrup pomniejszoną o 1. Wagą w tych obliczeniach była odwrotność wariancji poszczególnych oszacowań dla danej podgrupy. Uzyskane wyniki podsumowano w tabelach poniżej.

W ramach analiz w podgrupach wyróżnionych w badaniu *KEYNOTE-811*, ocenie poddano zależność efektów leczenia od rodzaju chemioterapii (FP vs CAPOX), który uwzględniono w schemacie terapeutycznym – dostępne wyniki analiz wykonanych w tak zdefiniowanych podgrupach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranego schematu chemioterapii; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance

nowotworowej (CPS ≥ 1) i populacja ITT; PEMBRO+ SoC vs PBO+SoC; badanie KEYNOTE-811 (EPAR Keytruda 2023, Janjigian 2023).

Analiza, podgrupa		PEMBRO+ SoC	PBO+ SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+ SoC	Istotność testu interakcji
		n/N	n/N	HR (95% CI)	
subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1)					
PFS, druga analiza <i>interim</i> [^]	CAPOX	347/504		0,69 (0,56; 0,85)	p = 1,0000
	FP	67/90		0,69 (0,43; 1,12)	
populacja ITT					
PFS, druga analiza <i>interim</i> [#]	CAPOX	408/596		0,74 (0,61; 0,90)	p = 0,7358
	FP	76/102		0,68 (0,43; 1,06)	
PFS, trzecia analiza <i>interim</i> [#]	CAPOX	211/297	222/299	0,74 (0,61; 0,90)	p = 0,9560
	FP	42/53	39/49	0,73 (0,47; 1,14)	

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

[#] źródło danych: publikacja Janjigian 2023.

Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranego schematu chemioterapii; populacja ITT; PEMBRO+ SoC vs PBO+SoC; badanie KEYNOTE-811 (EPAR Keytruda 2023, Janjigian 2024).

Analiza, podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)	Istotność testu interakcji
populacja ITT					
OS, druga analiza <i>interim</i> [^]	CAPOX	342/596		0,91 (0,73; 1,12)	p = 0,3734
	FP	73/102		0,72 (0,45; 1,15)	
OS, analiza końcowa [#]	CAPOX	460/596		0,83 (0,69; 1,00)	p = 0,6163
	FP	95/102		0,74 (0,49; 1,11)	

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

[#] źródło danych: publikacja Janjigian 2023.

Tabela 9. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranego schematu chemioterapii; populacja ITT; PEMBRO+ SoC vs PBO+SoC; badanie KEYNOTE-811 (Janjigian 2021).

Analiza, podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH różnica ORR (95% CI)	Istotność testu interakcji
populacja ITT					
ORR, pierwsza analiza <i>interim</i>	CAPOX	150/230		24,3 (12,2; 35,9)	p = 0,4746
	FP	17/34		11,8 (-21,6; 42,7)	

W ramach oceny PFS w trakcie drugiej i trzeciej analizy *interim*, nie obserwowano istotnej interakcji (kolejno: p = 0,7358 i p = 0,9560) efektu leczenia w zależności od stosowanego schematu chemioterapii (analiza w populacji ITT). Należy zauważyć, że w obu analizowanych podgrupach kierunek efektu był

zgodny, a brak istotności statystycznej wyniku w podgrupie pacjentów otrzymujących FP mógł być związany z utratą precyzji oszacowania wynikającą ze znacznego zmniejszenia liczebności tej grupy względem całej badanej populacji (102/698 chorych, 14,6%).

W pozostałych analizach w podgrupach wyróżnionych w zależności od stosowanego schematu chemioterapii (analizy PFS, OS i ORR wykonane w obrębie subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS ≥ 1 albo w populacji ITT) również nie odnotowano istotnego wyniku dla testu interakcji, w zależności od stosowanego schematu chemioterapii.

3.2 Uwaga 4

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględnia wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Informacje przedstawione w formie tabelarycznej utrudniają jednoznaczną interpretację danych, tj. Brakuje legend objaśniających zastosowane skróty i oznaczenia. Proszę o dodanie objaśnień i skrótów we wszystkich tabelach analizy.

3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższą uwagę Agencji, poniżej zamieszczono tabelaryczną charakterystykę włączonego do przeglądu badania KEYNOTE-811, z uwzględnieniem objaśnienia skrótów i oznaczeń zastosowanych w przedstawionej tabeli (spis zamieszczono pod tabelą).

Tabela 10. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-811.

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024, dokument EPAR Keytruda 2023, doniesienia konferencyjne: Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (168 ośrodków w 20 krajach Australii i Oceanii, Ameryki Płd., Ameryki Płn., Azji i Europy, w tym w Polsce)	Sponsor	Merck Sharp & Dohme
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: - Pierwsza analiza <i>interim</i>: 9,9 miesiąca (zakres: 0,1-19,4)¹; DCO 17.06.2020 (Janjigian 2021) - Druga analiza <i>interim</i>: 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3)²; DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

- Trzecia analiza interim: 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4)³; DCO 29.03.2023 (*Janjigian 2023*)
 - Analiza końcowa: 50,2 miesiąca (zakres: 31,1-64,4); DCO 20.03.2024 (*Janjigian 2024*).
- 1 analiza wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania, dane dla populacji ITT (na czas prowadzonej analizy), dodatkowo podano, że mediana obserwacji (liczona jako czas od randomizacji do zgonu lub zakończenia zbierania danych) wyniosła 8,4 miesiąca (zakres: 0,1-19,0) dla grupy PEMBRO+SoC [N=217] i 7,7 miesiąca (zakres: 0,5-17,9) dla grupy PBO+SoC [N=217] i; w przypadku populacji uwzględnionej w analizie skuteczności (*efficacy population*) mediana obserwacji wyniosła 12,0 miesiąca (zakres: 8,5-19,4), a mediana obserwacji liczona jako czas od randomizacji do zgonu lub zakończenia zbierania danych była równa 11,1 miesiąca (zakres: 2,2-19,0) dla grupy PEMBRO+SoC [N=133] i 10,4 miesiąca (zakres: 0,5-17,9) dla grupy PBO+SoC [N=131];
 - 2 dane z podziałem na grupy leczenia: 28,3 miesiąca (IQR: 19,4-34,3) w grupie PEMBRO+SoC vs 28,5 miesiąca (IQR: 20,1-34,3) w grupie PBO+SoC;
 - 3 dane z podziałem na grupy leczenia: 38,4 miesiąca (IQR: 29,5-44,4) w grupie PEMBRO+SoC vs 38,6 miesiąca (IQR: 30,2-44,4) w grupie PBO+SoC.

Zaplanowano włączenie 692 pacjentów¹. W oszacowaniach przyjęto następujące założenia:

- okres rekrutacji chorych wyniesienie 28 miesięcy, z 6-miesięcznym okresem przyspieszonego włączania,
- rozkład wykładniczy danych dla PFS i OS,
- mediana PFS równa 6,7 dla grupy kontrolnej z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,7,
- mediana OS równa 13,8 dla grupy kontrolnej z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,75.

Ogólny poziom błędu typu I dla pierwszorzędkowych (PFS, OS) i kluczowego drugorzędkowego (ORR) punktu końcowego kontrolowano (przy zastosowaniu podejścia Maurera i Bretza) na poziomie 2,5% (test jednostronny), przypisując następujące poziomy istotności: 0,2% dla ORR, 0,3% dla PFS i 2% dla OS.

Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie trzech analiz *interim* i analizy końcowej. Wyniki każdej z analiz *interim* miało zostać ocenione przez niezależny komitet monitorujący dane (*Data Monitoring Committee*, DMC) wydający rekomendacje dotyczące kontynuacji badania i ewentualnych modyfikacji protokołu. Pierwsza analiza śródkresowa miała zostać wykonana po uzyskaniu co najmniej 8,5 miesięcy obserwacji dla pierwszych 260 chorych włączonych do badania. Jej głównym założeniem było testowanie hipotezy dla ORR. Uwzględnienie w analizie około 260 osób powinno zapewnić 90% moc statystyczną w wykrywaniu 25% różnicy w odsetkach ORR pomiędzy grupami (73% vs 48%), na korzyść pembrolizumabu (test jednostronny, $\alpha=0,002$).

Oszacowanie wielkości próby

Ocena pod kątem przeżycia (PFS, OS) została rozpoczęta na etapie drugiej analizy *interim* – zaplanowano jej wykonanie co najmniej 9 miesięcy po randomizacji ostatniego włączonego pacjenta (i po odnotowaniu 542 zdarzeń dla PFS). Natomiast trzecia analiza śródkresowa (służąca jako końcowa analiza dla PFS i analiza *interim* dla OS) miała zostać wykonana co najmniej 18 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta. Wykonanie analizy końcowej OS zaplanowano na co najmniej 28 miesięcy po randomizacji ostatniego chorego oraz po odnotowaniu 551 zgonów. Oszacowano, że do momentu końcowej analizy dla PFS powinno wystąpić 606 zdarzeń. Powinno to pozwolić na uzyskanie 95% mocy statystycznej w wykrywaniu HR dla PFS równego 0,7 (poziom istotności 0,003 [test jednostronny]). W przypadku OS, oszacowano, że do czasu analizy końcowej powinno wystąpić 551 zgonów, a badanie powinno mieć 90% moc statystyczną w wykrywaniu HR wynoszącego 0,75 (poziom istotności 0,020 [test jednostronny]).

Analiza	Termin wykonania	Szacowany upływ czasu od randomizacji pierwszego pacjenta	Główny cel analizy
Pierwsza analiza <i>interim</i>	po uzyskaniu $\geq 8,5$ miesięcy obserwacji dla pierwszych 260 chorych włączonych do badania	22,5 miesiąca	Analiza ORR (testowanie hipotezy)
Druga analiza <i>interim</i>	po wystąpieniu 542 zdarzeń dla PFS i upływie ok.	37 miesięcy	Analiza PFS i OS

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument EPAR *Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

	9 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta		
Trzecia analiza <i>interim</i>	po wystąpieniu 606 zdarzeń dla PFS i upływie ok. 18 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta [końcowa analiza PFS]	46 miesięcy	Analiza PFS i OS
Analiza końcowa	po wystąpieniu 551 zgonów i upływie ok. 28 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta [końcowa analiza OS]	56 miesięcy	Analiza OS

Źródła danych: *Janjigian 2021, Janjigian 2023*

1 dane dla kohorty globalnej; dodatkowo zaplanowano włączenie 40 pacjentów do kohorty japońskiej, nieopisywanej w niniejszej analizie.

Analiza statystyczna

W analizach głównych dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS), przy wyznaczaniu krzywych przeżycia dla każdej z grup wykorzystano estymator Kaplana-Meiera. Różnice pomiędzy grupami porównywano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. W oszacowaniu wartości hazardu względnego (HR) wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a (z uwzględnieniem czynników stratyfikacji określonych na etapie randomizacji). Wskaźniki prawdopodobieństwa pozostawania bez zdarzenia w danym punkcie czasowym wyznaczano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Różnice w odsetkach ORR pomiędzy grupami porównywano za pomocą metody Miettinen i Nurminen, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji określonych na etapie randomizacji.

Czas trwania odpowiedzi ma zostać podsumowane za pomocą statystyk opisowych, z wykorzystaniem median Kaplana-Meiera i rozstępów międzykwartylowych.

Dodatkowo, dla wymienionych powyżej punktów końcowych zaplanowano wykonanie analiz wrażliwości i/lub analiz w podgrupach. Wyniki analiz w podgrupach podsumowywano opisowo, wyrażając je jako hazard względny z 95% przedziałem ufności, wyznaczonym za pomocą niestratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a.

Analiza skuteczności: populacja ITT (*intent-to-treat*) obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza zgodnie z przypisanym leczeniem)¹

Analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (analiza zgodnie z otrzymanym leczeniem)

Analiza HRQoL została wykonana w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wypełnili minimum jeden kwestionariusz oceny jakości życia.

Źródła danych: *Janjigian 2023*

1 ponadto, w przypadku pierwszej analizy *interim*, prowadzonej przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania, zaplanowano wykonanie analizy skuteczności dla pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1. PFS definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny

Punkty końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1. Odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie.
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1. DoR definiowano jako czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub całkowitej) do następującej po niej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploacyjne punkty końcowe:

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

- Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*) oceniana za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ C30, EORTC QLQ-STO22 i EQ-5D-5L
- Ocena wybranych biomarkerów[^]
- Ocena PFS i ORR według kryteriów iRECIST, ocena badacza[#]

Źródła danych: *Chung 2021, Janjigian 2023*

[^] punkty końcowe nieistotne dla niniejszej analizy klinicznej; brak wyników;

[#] brak danych w dostępnych źródłach.

Interwencja i komparatory

PEMBRO + SoC (pembrolizumab + leczenie standardowe):

- Pembrolizumab (PEMBRO) i.v. w dawce 200 mg podawany co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu
- Trastuzumab (TRS) i.v.: 1. dawka (nasycająca): 8 mg/kg, kolejne dawki (podtrzymujące); 6 mg/kg, podawany co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu,
- Chemioterapia (CTH)¹, wybór spośród następujących dopuszczalnych schematów:
 - schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu² + 5-fluorouracyl i.v. w dawce 800 mg/m² dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu
 - schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m² podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu

PBO + SoC (placebo + leczenie standardowe):

- Placebo (PBO) dopasowane do pembrolizumabu, sól fizjologiczna lub dekstroza podawana dożylnie, co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu
- Trastuzumab (TRS) i.v. 1. dawka (nasycająca): 8 mg/kg, kolejne dawki (podtrzymujące); 6 mg/kg, podawany co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu
- Chemioterapia (CHT)¹, wybór spośród następujących dopuszczalnych schematów:
 - schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu² + 5-fluorouracyl i.v. w dawce 800 mg/m² dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu
 - schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m² podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu

Postępowanie wspomagające związane ze stosowaniem trastuzumabu powinno być zgodne z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i lokalnymi standardami praktyki klinicznej.

W przypadku pacjentów stosujących 5-fluorouracyl, kapecytabinę i oksaliplatynę postępowanie wspomagające powinno być zgodne z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego i lokalnymi standardami praktyki klinicznej.

W przypadku pacjentów stosujących cisplatynę:

- przy podawaniu cisplatyny pacjenci powinni być dobrze nawodnieni,
- w zapobieganiu i/lub leczeniu wymiotów można zastosować: IV EMEND (fosaprepitant) w dawce 150 mg lub lek doustny EMEND (aprepitant) podawany przez 3 dni (1. dzień: 125 mg, 2. dzień: 80 mg, 3. dzień: 80 mg), albo Plus Aloxi (palonosetron) w dawce 0,25 mg i.v.
- w opanowaniu nudności można zastosować ponadto: Zofran (ondansetron) w dawce 8 mg dwa razy dziennie lub Compazine (prochlorperazyna) w dawce 10 mg 3-4 razy dziennie)
- dopuszczalne jest stosowanie steroidów w ramach postępowania przeciwwymiotnego, zgodnie z rekomendacjami NCCN lub lokalnymi wytycznymi; wskazane jest zachowanie ostrożności, aby zapobiec nadużywaniu steroidów
- postępowanie wspomagające związane ze stosowaniem cisplatyny powinno być zgodne z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i lokalnymi standardami praktyki klinicznej.

Czas leczenia: leczenie kontynuowano do czasu otrzymania 35 cykli leczenia pembrolizumabem (około 2 lat) lub do wystąpienia jednego z następujących: potwierdzona progresja choroby, nieakceptowalna toksyczność, decyzja badacza, wycofanie pacjenta z badania.

W protokole badania podano ponadto, że leczenie powinno zostać wstrzymane w następujących sytuacjach: przerwanie leczenia na > 12 kolejnych tygodni (z wyjątkiem przypadków, w których sponsor wyraził zgodę na kontynuowanie terapii) i nieprzestrzeganie wymagań protokołu dotyczących stosowania leczenia lub innych procedur (*noncompliance*). Ponadto, zakończenie leczenia można rozważyć u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR), którzy otrzymali co najmniej 8 cykli

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

(24 tygodnie), w tym 2 cykle leczenia skojarzonego, 2 dawki pembrolizumabu lub placebo i co najmniej 80% planowanej dawek dla pozostałych leków.

Ogólne uwagi dotyczące dawkowania [na podstawie protokołu]:

- o powierzchnia ciała pacjenta powinna być obliczona zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Odpowiednie dawki chemioterapeutyków i trastuzumabu należy wyliczyć ponownie przy zmianie masy ciała wynoszącej $\geq 10\%$ w momencie rozpoczęcia kolejnego cyklu. Jeśli zmiana masy ciała chorego wyniesie $< 10\%$, rekalkulacja dawkowania leków jest zależna od uznania badacza.
- o niedozwolona jest redukcja dawki pembrolizumabu ani trastuzumabu; dopuszcza się czasowe przerwanie leczenia lub trwałe zakończenie terapii w razie występowania zdarzeń niepożądanych
- o przy redukcji dawki leku z powodu toksyczności, niedopuszczalne jest ponowne zwiększenie jego dawki
- o w trakcie badania, dopuszczalne są maksymalnie 3 modyfikacje dawki oksaliplatyny z powodu toksyczności, dla pozostałych chemioterapeutyków – maksymalnie 2 modyfikacje dawki,
- o dopuszcza się redukcję dawki jednego chemioterapeutyku, bez modyfikacji dawki drugiego leku, jeśli według badacza, występująca toksyczność jest jednoznacznie związana z jego stosowaniem; jeśli według badacza toksyczność jest związana ze skojarzeniem dwóch leków, należy rozważyć redukcję dawki obu z nich; jeśli według badacza toksyczność jest związana ze skojarzeniem 3 leków, należy rozważyć redukcję ich dawek, czasowe przerwanie lub trwałe zakończenie leczenia
- o dozwolone jest zakończenie leczenia trastuzumabem i/lub chemioterapeutykami z kontynuacją stosowania pembrolizumabu lub placebo
- o przy modyfikacjach dawkowania leków należy postępować zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej

Modyfikacje dawkowania pembrolizumabu [na podstawie protokołu]:

AEs o podłożu immunologicznym:

- o w razie podejrzenia AEs o podłożu immunologicznym wskazane jest wykonanie szczegółowej oceny w celu potwierdzenia ich etiologii (może to obejmować wykonanie dodatkowych procedur, takich jak bronchoskopia, endoskopia czy biopsja skóry)
- o w zależności od nasilenia objawów, należy czasowo wstrzymać lub trwale przerwać stosowanie pembrolizumabu (niedozwolona jest redukcja dawki leku)
- o poważne (*severe*) i zagrażające życiu AEs o podłożu immunologicznym-powinny być leczone z zastosowaniem kortykosteroidów dożylnych, a następnie doustnych; jeśli nie jest to wystarczające do opanowania objawów, wskazane jest zastosowanie innych leków immunosupresyjnych
- o wskazane jest trwałe zakończenie stosowania pembrolizumabu, jeśli w ciągu 12 tygodni od przerwania terapii. AEs o podłożu immunologicznym nie ustąpiły lub stosowana dawka kortykosteroidów nie została zmniejszona do ≤ 10 mg dziennie
- o stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów powinno zostać rozpoczęte przy zmniejszeniu nasilenia AEs o podłożu immunologicznym do ≤ 1 stopnia, należy je prowadzić przez co najmniej 4 tygodnie
- o przy wstrzymaniu pembrolizumabu, jego stosowanie może zostać wznowione po zmniejszeniu nasilenia AEs o podłożu immunologicznym do ≤ 1 stopnia, po prowadzonym stopniowo zmniejszaniu dawki steroidów
- o w protokole przedstawiono szczegółowe zasady dotyczące postępowania w razie następujących AEs o podłożu immunologicznym: zapalenie płuc, biegunka lub zapalenie okrężnicy, podwyższenie aktywności ALT/AST lub wzrost stężenia bilirubiny, cukrzyca lub hiperglikemia, niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zapalenie nerek i niewydolność nerek, zapalenie mięśnia sercowego oraz pozostałe

Reakcje związane z wlewem:

- reakcje ≥ 1 stopnia: wskazane jest ściślejsze monitorowanie stanu pacjenta, w zależności od wskazań klinicznych, do czasu osiągnięcia stanu stabilnego przez chorego (w opinii badacza); nie jest wskazana premedykacja przed podaniem kolejnych dawek
- reakcje 2 stopnia: wskazane jest wstrzymanie infuzji, należy zastosować postępowanie wspomagające (płynoterapia dożylna, leki przeciwhistaminowe, NLPZ, acetaminofen, narkotyczne leki przeciwbólowe i inne), wskazane jest ściślejsze monitorowanie stanu pacjenta, w zależności od wskazań klinicznych, do czasu osiągnięcia stanu stabilnego przez chorego (w opinii badacza); jeśli objawy ustąpiły w ciągu 1 godziny od wstrzymania wlewu, infuzja może zostać wznowiona przy zmniejszeniu szybkości wlewu o 50%; w pozostałych przypadkach podawanie leku powinno

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024, dokument EPAR Keytruda 2023, doniesienia konferencyjne: Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025)

zostać wstrzymane do czasu ustąpienia objawów, a przed podaniem kolejnej dawki wskazana jest premedykacja; jeśli u pacjenta wystąpi reakcja 2 stopnia pomimo zastosowania odpowiedniej premedykacji, należy trwale zakończyć leczenie; premedykacja przed podaniem kolejnych dawek leków: 1,5 godziny przed rozpoczęciem wlewu można zastosować difenhydraminę w dawce 50 mg p.o. (lub równoważna dawka leku przeciwhistaminowego); acetaminofen w dawce 500-1000 mg p.o. (lub równoważna dawka leku przeciwbólowego)

- reakcje 3-4 stopnia: wskazane jest wstrzymanie infuzji, należy zastosować postępowanie wspomagające (epinefryna, płynoterapia dożylna, leki przeciwhistaminowe, NLPZ, acetaminofen, narkotyczne leki przeciwbólowe, tlen, wazopresory, kortykosteroidy i inne), wskazane jest ściślejsze monitorowanie stanu pacjenta, w zależności od wskazań klinicznych, do czasu osiągnięcia stanu stabilnego przez chorego (w opinii badacza); konieczna może być hospitalizacja, należy trwale zakończyć leczenie.

Inne:

- dopuszczalne jest czasowe przerwanie stosowania pembrolizumabu w sytuacjach innych niż występowanie AEs związanych z leczeniem, w tym: zdarzenia medyczne i operacje albo trudności logistyczne; wówczas leczenie powinno być wznowione w ciągu 3 tygodni, z wyjątkiem przypadków uzgodnionych ze sponsorem

Modyfikacje dawkowania chemioterapeutyków [na podstawie protokołu]:

- szczegółowe modyfikacje dotyczące modyfikacji dawkowania oksaliplatyny i kapecytabiny (redukcja dawki, przerwanie leczenia) z powodu hematologicznych i nie-hematologicznych AEs są przedstawione w protokole
- dopuszczalne redukcje dawki oksaliplatyny: 130 mg/m² (dawka początkowa) → 100 mg/m² → 75 mg/m² → 50 mg/m²
- dopuszczalne redukcje dawki kapecytabiny: 1000 mg/m² BID (dawka początkowa) → 750 mg/m² BID → 500 mg/m² BID
- opóźnienie podania kolejnej dawki leków i ich wznowienie powinno być prowadzone według uznania badacza, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi i lokalnymi standardami praktyki klinicznej
- stosowanie oksaliplatyny musi zostać zakończone w razie wystąpienia wydłużenia odstępu QT/QTc > 500 ms; konieczne jest wówczas ciągłe monitorowanie EKG w warunkach szpitalnych
- szczegółowe modyfikacje dotyczące modyfikacji dawkowania cisplatyny i 5-fluorouracylu (redukcja dawki, przerwanie leczenia) z powodu hematologicznych i nie-hematologicznych AEs są przedstawione w protokole
- dopuszczalne redukcje dawki cisplatyny: 80 mg/m² (dawka początkowa) → 60 mg/m² → 40 mg/m²
- dopuszczalne redukcje dawki 5-fluorouracylu: 800 mg/m² (dawka początkowa) → 600 mg/m² → 400 mg/m²

Modyfikacje dawkowania trastuzumabu [na podstawie protokołu]:

- należy zachować ostrożność przy stosowaniu trastuzumabu u pacjentów z klinicznie istotną współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; należy przestrzegać kryteriów wyłączenia z badania
- nie dopuszcza się modyfikacji dawki trastuzumabu
- opóźnienie podania kolejnej dawki jest dopuszczalne w razie występowania klinicznie istotnych objawów 3-4 stopnia, według uznania badacza; opóźnienie podania kolejnej dawki leku nie jest konieczne w przypadku występowania nieprawidłowości laboratoryjnych, bez towarzyszących objawów klinicznych
- pominięte dawki trastuzumabu nie powinny zostać przywrócone, leczenie powinno być kontynuowane zgodnie z zaplanowanym harmonogramem
- w trakcie badania, wskazane jest regularne monitorowanie czynności serca, zgodnie z ustalonym harmonogramem
- u pacjentów z objawami i oznakami wskazującymi na niewydolność serca, należy przerwać stosowanie trastuzumabu i rozpocząć leczenie, zgodnie z rekomendacjami ACC/AHA (np. ACEI, ARB, β-blokery, diuretyki i glikozydy nasercowe, w zależności od wskazań) oraz skierować pacjenta na konsultację kardiologiczną
- jeśli objawy niewydolności serca ustąpią po zastosowaniu leczenia i/lub czynność serca powróci do wartości wyjściowej, można rozważyć wznowienie leczenia trastuzumabem, według uznania badacza, po dyskusji z pacjentem na temat korzyści i ryzyka takiego postępowania oraz po konsultacji kardiologicznej; po wznowieniu terapii trastuzumabem konieczne jest regularne monitorowanie chorego
- u pacjentów z bezobjawowym zmniejszeniem LVEF o < 16 punktów procentowych, dopuszczalna jest kontynuacja terapii trastuzumabem, jeśli wartość LVEF mieści się w zakresie prawidłowym w danym ośrodku; wskazane jest ściśle monitorowanie takich chorych

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024, dokument EPAR Keytruda 2023, doniesienia konferencyjne: Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025)

- o u pacjentów z bezobjawowym zmniejszeniem LVEF o ≥ 16 punktów procentowych lub ze spadkiem wartości LVEF o ≥ 10 punktów procentowych, do wartości poniżej dolnej granicy normy, wskazane jest wstrzymanie stosowania trastuzumabu, należy zastosować postępowanie zgodne z wytycznymi ACC/AHA oraz rozważyć skierowanie pacjenta do kardiologa; ze względu na możliwą zmienność obserwowanych wartości LVEF, można rozważyć powtórzenie oceny LVEF po 4-7 dniach po zaobserwowanym spadku, u każdego chorego kolejna ocena powinna zostać wykonana w ciągu 1 miesiąca, dopuszcza się wznowienie stosowania trastuzumabu, jeśli do tego czasu czynność serca poprawiła się i wartość LVEF powróciła do akceptowalnej wartości przy regularnym monitorowaniu; w wybranych przypadkach, jeśli pacjent osiąga korzyści ze stosowania trastuzumabu, można rozważyć jego wznowienie, nawet pomimo utrzymującego się spadku LVEF (decyzja badacza, po dyskusji z pacjentem i konsultacji z kardiologiem)

Operacja z intencją wyleczenia: w większości przypadków, u pacjentów z chorobą w stadium przerzutowym resekcja chirurgiczna nie jest wskazana, można ją rozważyć jedynie w wyjątkowych przypadkach (korzyści z jej zastosowania są nieznane). Jeśli u uczestnika badania wystąpi silna odpowiedź na leczenie i zostanie on uznany za odpowiedniego kandydata do potencjalnie radykalnej resekcji chirurgicznej, należy skontaktować się ze sponsorem. U pacjentów, którzy w trakcie badania przebyli resekcyjną operację z intencją wyleczenia, wskazana jest ponowna ocena zaawansowania po resekcji, obejmująca co najmniej TK z kontrastem klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy oraz obrazowanie każdej lokalizacji, w której uwidocznił się nowotwór (wymagany jest brak choroby resztkowej w tych lokalizacjach). Na tym etapie, dopuszczalne jest także wykonanie MRI z kontrastem lub PET-TK, jeśli to zasadne. Następnie, wykonywanie badań obrazowych powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub do czasu spełnienia innego kryterium zakończenia.

Leczenie towarzyszące [na podstawie protokołu]:

- leczenie dozwolone, przy zachowaniu ostrożności

Lista terapii, których stosowanie jest dozwolone, przy zachowaniu ostrożności:

- o cymetydyna, metronidazol i interferony mogą podwyższać poziomy 5-fluorouracylu
- o należy regularnie badać pacjentów stosujących jednocześnie fenytoinę i 5-fluorouracyl ze względu na potencjalne ryzyko podwyższenia poziomu fenytoiny w surowicy; podczas równoczesnego stosowania 5-fluorouracylu i lewamizolu często obserwowane są efekty hepatotoksyczne (wzrost aktywności transaminaz lub fosfatazy alkalicznej, podwyższenie stężenia bilirubiny),
- o dla pacjentów leczonych cisplatyną: równoczesne stosowanie leków nefrotoksycznych (np. cefalosporyny, aminoglikozydy, amfoterycyna B lub środki kontrastowe) lub ototoksycznych (np. aminoglikozydy) może wzmacniać toksyczne efekty cisplatyny
- o dla pacjentów leczonych oksaliplatyną: wskazane jest zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu oksaliplatyny i innych leków wydłużających odstępowanie QT; konieczne jest wówczas ściśle monitorowanie chorego; ponadto, wskazane jest zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu oksaliplatyny i leków związanych z występowaniem rhabdomyolizy

Dopuszcza się stosowanie wszystkich leków koniecznych dla zachowania dobrostanu pacjenta, według uznania badacza, przy zachowaniu odpowiednich standardów.

Należy zbierać dane dotyczące wszystkich leków towarzyszących stosowanych od 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku do 30 dni po zakończeniu leczenia.

- leczenie niedozwolone

Lista terapii niedozwolonych w trakcie badania:

- o immunoterapia przeciwnowotworowa, chemioterapia lub leczenie biologiczne, niewymienione w protokole badania
- o terapie eksperymentalne, z wyjątkiem pembrolizumabu
- o radioterapia (uwaga: paliatywna radioterapia zmian objawowych, np. przerzutów do kości, albo zmian zlokalizowanych w mózgu jest dozwolona, według uznania badacza, jeśli jest to możliwe bez zagrożenia bezpieczeństwa pacjenta. wymagana jest konsultacja ze sponsorem.
- o żywa lub żywa atenuowana szczepionka w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leku, przez cały czas trwania badania i 90 dni po zakończeniu leczenia, zgodnie z lokalnymi standardami praktyki klinicznej. Uwagi: szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów są dozwolone. Dowolne szczepionki przeciw SARS-CoV2 (w tym stosowane w ramach dostępu ratunkowego) zarejestrowane w danym kraju są dozwolone, pod warunkiem, że są to szczepionki oparte na mRNA, szczepionki wektorowe zawierające niezdolnego do replikacji adenowirusa lub szczepionki inaktywowane (takie szczepionki będą traktowane jako każde inne leczenie towarzyszące). Szczepionki oceniane w badaniach klinicznych nie są dozwolone.

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

- o kortykosteroidoterapia ogólnoustrojowa, z wyjątkiem stosowania GKS w następujących celach: modulowanie objawów zdarzeń niepożądanych o podejrzanym podłożu immunologicznym, zapobieganie wymiotom, premedykacja stosowana w celu zapobiegania reakcjom alergicznym związanych z podaniem kontrastu dożylnego, leczenie zaostrzeń astmy lub POChP (doustne lub dożylne leczenie krótkoterminowe w dawkach > 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik), przewlekła terapia zastępcza (w dawkach nieprzekraczających 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik)
- o inne stosowanie glikokortykosteroidów, z wyjątkiem następujących: stosowanie miejscowe lub do oka, podanie dostawowe, podanie wziewne (leczenie astmy lub POChP)
- o dla pacjentów leczonych 5-fluorouracylem, S-1 lub kapecytabiną: briwudyna, analogi sorywudyny i inne inhibitory dehydrogenazy dihydropyrimidynowej
- o dla pacjentów leczonych cisplatyną: podczas terapii cisplatyną nie należy rozpoczynać stosowania fenytoiny
- o stosowanie kortykosteroidów zgodnie z rekomendacjami NCCN lub lokalnymi wytycznymi, przed rozpoczęciem terapii cisplatyną, jest dozwolone

Jeśli zastosowanie wymienionych powyżej terapii jest wymagane, według badacza, konieczne może być zakończenie udziału pacjenta w badaniu (jeśli nie zaznaczono inaczej).

Źródła danych: *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*

- 1 dane dla kohorty globalnej; dodatkowo zaplanowano utworzenie kohorty japońskiej, analizowanej odrębnie, w której stosowaną chemioterapią był schemat SOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + S-1 p.o. w dawce 40 mg (pacjenci z BSA < 1,25 m²), 50 mg (BSA 1,25 do < 1,5 m²) lub 60 mg (BSA ≥ 1,5 m²) podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu
- 2 leczenie cisplatyną może zostać ograniczone do 6 cykli, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, stosowanie 5-fluorouracylu może być kontynuowane tak jak określono w protokole;

Otrzymane leczenie

Czas ekspozycji:

- Pierwsza analiza *interim*: mediana ekspozycji 6,2 mies. (zakres: 2 dni – 17,7 mies.) dla 217 pacjentów włączonych do grupy interwencji do daty odcięcia danych oraz 5,3 mies. (zakres: 1 dzień – 17,8 mies.) dla 216 chorych w grupie kontrolnej (*Janjigian 2021*)
- Druga analiza *interim*: średni czas ekspozycji wyniósł 11,6 miesiąca (SD: 8,5) w grupie PEMBRO+SoC i 10,0 miesiąca (SD: 8,0) w grupie PBO+SoC. Całkowite 2-letnie leczenie otrzymało 24 (7%) z 350 pacjentów z grupy interwencji i 17 (5%) z 346 chorych z grupy kontrolnej. Leczenie zakończyło przedwcześnie odpowiednio 257 (73%) oraz 286 (83%) osób (*Janjigian 2023*)
- Trzecia analiza *interim*: średni czas ekspozycji wyniósł 12,8 miesiąca (SD: 10,0) w grupie PEMBRO+SoC i 10,8 miesiąca (SD: 9,4) w grupie PBO+SoC. Leczenie zakończyło 286 (82%) z 350 pacjentów z grupy PEMBRO+SoC oraz 304 (88%) z 346 chorych z grupy PBO+SoC (najczęściej z powodu progresji choroby) (*Janjigian 2023*)

Kolejne terapie przeciwnowotworowe

135 (39%) pacjentów w grupie interwencji i 164 (47%) chorych w grupie kontrolnej otrzymało terapię drugiej linii (dane pochodzące z publikacji *Janjigian 2023*), w tym:

- inhibitor HER2: 55 (16%) chorych w grupie PEMBRO+SoC i 64 (18%) chorych w grupie PBO+SoC
- inhibitor VEGF/VEGFR: 48 (14%) chorych w grupie PEMBRO+SoC i 64 (18%) chorych w grupie PBO+SoC
- inhibitor PD-1/PD-L1: 20 (6%) chorych w grupie PEMBRO+SoC i 21 (6%) chorych w grupie PBO+SoC

Populacja

Kryteria dotyczące charakterystyki choroby i uczestników:

Kryteria włączenia [na podstawie protokołu]	
	▪ Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku ≥ 18 lat w dniu podpisywania świadomej zgody, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieleczonego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. ▪ Status HER2-dodatni definiowany przez dodatni wynik testu immunohistochemicznego oceniającego ekspresję HER2 (IHC 3+) lub niejednoznaczny wynik testu immunohistochemicznego oceniającego ekspresję HER2 (IHC 2+) w połączeniu z dodatnim wynikiem testu hybrydyzacji <i>in situ</i>, ISH (lub fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i>, FISH) – ocena centralna, z wykorzystaniem

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024, dokument EPAR Keytruda 2023, doniesienia konferencyjne: Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025)

tkanki guza pierwotnego lub przerzutu. Dodatni wynik testu ISH oznacza stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 wynoszący $\geq 2,0$. Wynik badania hybrydyzacji *in situ* może zostać uznany za dodatni u pacjentów ze stosunkiem sygnałów HER2/CEP17 $< 2,0$ i liczbą kopii genu HER2 > 6 .

- Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza, na podstawie wykonanego badania obrazowego z kontrastem dożylnym). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromieniowanych mogą zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję¹.
- Dla pacjentów płci męskiej, przez cały czas leczenia i do 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii wymagane jest spełnienie następujących wymagań (w związku z leczeniem pembrolizumabem lub trastuzumabem stosowanie antykoncepcji przez mężczyzn nie jest konieczne):
 - zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia,
 - zgoda na abstynencję seksualną (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (z wyjątkiem pacjentów z azoospermią).

Stosowane metody antykoncepcji powinny być zgodne z lokalnymi regulacjami obowiązującymi uczestników badań klinicznych.

- Dla pacjentek płci żeńskiej, wymagane jest spełnienie następujących wymagań: brak ciąży i karmienia piersią. W przypadku kobiet o potencjale rozrodczym przez cały czas leczenia i co najmniej 120 dni po ostatniej dawce pembrolizumabu, ≥ 210 dni po ostatniej dawce trastuzumabu lub ≥ 180 dni po ostatniej dawce chemioterapii [którykolwiek okres jest najdłuższy], konieczne jest:
 - zgoda na stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (z odsetkiem niepowodzeń $< 1\%$ rocznie), z niską zależnością skuteczności od użytkownika lub na abstynencję seksualną (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych)
 - zgoda na powstrzymanie się od dawstwa komórek jajowych innym osobom oraz od ich zamrażania dla własnych celów reprodukcyjnych
 - ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego (badanie moczu lub surowicy, zgodnie z lokalnymi regulacjami) uzyskany w ciągu 24 godzin przed podaniem pierwszej dawki leku. W przypadku niejednoznacznego wyniku badania moczu, konieczne jest wykonanie testu ciążowego z surowicy krwi.

Badacze są odpowiedzialni za zminimalizowanie ryzyka włączenia do badania kobiet z wczesną, niewykrytą ciążą. Stosowane metody antykoncepcji powinny być zgodne z lokalnymi regulacjami obowiązującymi uczestników badań klinicznych.

Kryteria dotyczące świadomej zgody:

- Uczestnik badania (lub jego ustawowo uznany przedstawiciel, jeśli dotyczy) musi dostarczyć udokumentowanie wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu¹.

Pozostałe kryteria:

- Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku
- Spodziewana długość życia > 6 miesięcy
- Przed włączeniem do badania, wymagana jest ocena czynności serca pacjenta za pomocą 12-odporowadzeniowego EKG oraz echokardiogramu lub scyntygrafii bramkowanej serca wykonanych przez badacza lub inną wykwalifikowaną osobę. Prawidłowa czynność serca jest definiowana jako:
 - frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 55\%$ uwidoczona w badaniu echokardiograficznym lub MUGA. Uwaga: pacjenci z LVEF 50-54% mogą zostać zakwalifikowani po dyskusji ze sponsorem i konsultacji kardiologa, po zoptymalizowaniu postępowania medycznego,
 - skorygowany odstęp QT obliczony według formuły Fridericia (QTcF) wynoszący ≤ 470 ms w przypadku kobiet i ≤ 480 ms w przypadku mężczyzn (średni wynik z 3 pomiarów, skorygowany o częstość akcji serca, z wykorzystaniem formuły Fridericia)
- Dostarczenie próbki tkanki guza wystarczającej do oceny statusu ekspresji PD-L1 i analizy markerów niestabilności mikrosatelitarnej. Wymagane jest oznaczenie statusu ekspresji PD-L1 jako dodatni lub ujemny

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument EPAR *Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

**Kryteria
wykluczenia
[na podstawie proto-
toku]**

- Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia:
 - czynność hematologiczna: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ lub $\geq 5,6\text{ mmol/l}$
 - czynność nerek: stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) $\geq 60\text{ ml/min}^3$
U pacjentów stosujących cisplatinę lub oksaliplatinę, w celu określenia akceptowalnego stężenia kreatyniny należy odnieść się do aktualnej odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego.
 - czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $> 1,5 \times \text{GGN}$: bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times \text{GGN}$; AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów z przerzutami do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$; stężenie albumin $\geq 2,5\text{ g/dl}$
 - czynność układu krzepnięcia: INR lub APTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ — dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwwątrobowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych
- Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Dopuszczalna jest wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją, przy braku dowodów na progresję choroby w tym okresie.
- Poważna operacja, biopsja otwarta lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie leczenia
Uwaga: jeśli pacjent przebył poważną operację, konieczne jest, aby przed rozpoczęciem leczenia w wycofały się skutki uboczne i/lub powikłania z nią związane.
- Radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją. Uczestnicy muszą być wyleczeni ze wszystkich działań niepożądanych związanych z radioterapią, nie mogą wymagać stosowania kortykosteroidów i nie mogą mieć rozpoznanego zapalenia płuc wywołanego radioterapią. W przypadku paliatywnej radioterapii (≤ 2 tygodnie radioterapii) stosowanej w leczeniu choroby poza ośrodkowym układem nerwowym, konieczne jest zachowanie minimum 1-tygodniowego odstępu.
- Rozpoznany dodatkowy nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat. Wyjątki obejmują następujące: rak podstawnomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry po leczeniu o założeniuradykalnym oraz rak szyjki macicy *in situ*.
- Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogą zostać dopuszczeni do udziału w badaniu, pod warunkiem stanu stabilnego radiologicznie: tj. bez oznak progresji w powtarzanych badaniach obrazowych wykonywanych przez co najmniej 4 ostatnie tygodnie (obrazowanie powinno być wykonane podczas skryningu), stan stabilny klinicznie, brak konieczności leczenia steroidami przez co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką leczenia.
- Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Uwaga: terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie jest uważana za leczenie ogólnoustrojowe i jest dozwolona.
- Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
- Nieinfekcyjne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami w wywiadzie lub aktualnie występujące.
- Rozpoznana aktywna gruźlica w wywiadzie. Wykonywanie testów w kierunku gruźlicy nie jest konieczne, chyba że jest to wymagane przez lokalne organy sanitarne⁴.
- Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.
- Słabo kontrolowana biegunka (np. wodniste stolce, niekontrolowane wypróżnienia mimo leków, nasilenie w stopniu ≥ 2 i liczba wypróżnień ≥ 5 dziennie).

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024, dokument EPAR Keytruda 2023, doniesienia konferencyjne: Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025)

- Nagromadzenie płynu w jamie opłucnej, jamie otrzewnowej lub osierdziu wymagające zastosowania drenażu lub leków moczopędnych w ciągu 2 tygodni przed włączeniem do badania. Uwaga: Jeśli uczestnik przyjmuje leki moczopędne z innych powodów, jest to akceptowalne.
- Aktualnie lub w historii: dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej, upośledzenie słuchu itd.), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zaburzać uzyskane wyniki, zakłócić uczestnictwo uczestnika przez cały czas trwania badania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego. Wykluczeni powinni zostać pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania leczenia standardowego:
 - poważna i niespodziewana reakcja na terapię zawierającą fluoropirymidynę w wywiadzie,
 - znacznie nasilona duszność spoczynkowa związana z zaawansowanym stadium choroby lub powikłaniami wymagającymi podawania tlenu,
 - u pacjentów z klinicznie istotnym odwodnieniem należy unikać schematu leczenia zawierającego cisplatynę,
 - hipokaliemia, hipomagnezemia lub hipokalcemia,
 - pacjenci z oznakami neutropenii nie powinni zostać przypisani do schematu zawierającego oksaliplatynę zgodnie z lokalnie obowiązującymi Charakterystyką Produktu Leczniczego,
 - pacjenci z poważną leukopenią nie powinni zostać przypisani do schematu zawierającego kapecytabinę.
- Neuropatia obwodowa > 1 stopnia nasilenia.
- Rozpoznane zaburzenie psychiczne lub nadużywanie substancji, które zakłócałyby współpracę i przestrzeganie wymagań badania.
- Kobiety o potencjale rozrodczym z dodatnim wynikiem testu ciążowego z moczu wykonanego w ciągu 24 godzin przed randomizacją lub przydzieleniem leczenia. Jeśli wynik testu ciążowego z moczu jest dodatni lub nie można go potwierdzić jako negatywnego, wymagane jest wykonanie testu ciążowego z surowicy.
Uwaga: w przypadku, gdy od wykonania przesiewowego testu ciążowego do podania pierwszej dawki leku badawczego upłynęło > 24 godziny, należy wykonać kolejny test ciążowy (z moczu lub surowicy), a jego wynik musi być ujemny, aby pacjentka mogła rozpocząć leczenie.
- Aktywna lub klinicznie istotna choroba serca, w tym:
 - objawowa zastoinowa niewydolność serca (tj. objawy klasy II według NYHA lub wyższej),
 - aktualnie lub w historii: klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia antyarytmicznego innego niż beta-blokery lub digoksyna i/lub zaburzenia przewodzenia w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia (z wyjątkiem migotania przedsionków i napadowej tachykardii nadkomorowej),
 - aktywna choroba wieńcowa,
 - niestabilna dławica piersiowa (objawy występujące w spoczynku), nowa dławica piersiowa pojawiająca się w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją,
 - zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją,
- Znanе zakażenie HIV w historii (przeciwciała anti-HIV1/HIV2. Wykonywanie testów w kierunku zakażenia HIV nie jest konieczne, chyba że jest to wymagane przez lokalne organy sanitarne⁵.
- Znanе wirusowe zapalenie wątroby typu B w historii (definiowane jako HBsAg+) lub znanе aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C (definiowane przez wykrycie HCV RNA [badanie jakościowe]). Wykonywanie testów w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C nie jest konieczne, chyba że jest to wymagane przez lokalne organy sanitarne⁶.
- Poważna nadwrażliwość (≥ 3 stopnia nasilenia) na pembrolizumab, trastuzumab, stosowane w badaniu chemioterapeutyki i/lub inne składniki wymienionych leków, białka mysie lub preparaty zawierające platynę.
- Przebyte allogeniczne przeszczepienia tkanki lub narządu litego.

Kryteria dotyczące wcześniejszego leczenia lub terapii towarzyszących:

- Wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L1 lub lekiem skierowanym na inny hamujący lub kostymulujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX 40, CD137).

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

- Otrzymanie żywej lub żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Uwaga: szczepionki i niezawierające żywych drobnoustrojów są dozwolone.

Kryteria dotyczące udziału w innych badaniach klinicznych:

- Udział (aktualnie lub w historii) w innym badaniu klinicznym oceniającym eksperymentalne leki lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badanego leczenia. Uwaga: pacjenci będący w okresie obserwacji po zakończeniu badania (*follow-up phase*) mogą zostać dopuszczeni.

1 uwaga: u danego pacjenta, przez cały czas trwania badania należy wykonywać badania obrazowe w taki sam sposób.

2 pacjent może ponadto wyrazić zgodę na uczestnictwo w *Future Biomedical Research*. Jednak możliwy jest udział pacjenta w badaniu bez wyrażenia wymienionej zgody uczestnictwa;

3 zamiast klirensu kreatyniny można wykorzystać wskaźnik przesączania kłębuszkowego.

4 w Niemczech i Wielkiej Brytanii test na gruźlicę jest obowiązkowy.

5 w Niemczech i Wielkiej Brytanii test w kierunku zakażenia HIV jest obowiązkowy.

6 w Niemczech i Wielkiej Brytanii testy w kierunku zapalenia wątroby typu B i C są obowiązkowe.

Charakterystyka populacji (<i>Janjigian 2023</i>)	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Płeć, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Status ekspresji PD-L1 w guzie, n (%)
PEMBRO+SoC, N=350	62 (54-69)	Żeńska: 66 (19%) Męska: 284 (81%)	0: 146 (42%) 1: 204 (58%)	Połączenie żółdkowo-przełykowe: 110 (31%) Żóładek: 240 (69%)	CPS ≥ 1: 298 (85%) CPS < 1: 52 (15%)
PBO+SoC, N=348	63 (55-70)	Żeńska: 68 (20%) Męska: 280 (80%)	0: 146 (42%) 1: 202 (58%)	Połączenie żółdkowo-przełykowe: 122 (35%) Żóładek: 226 (65%)	CPS ≥ 1: 296 (85%) CPS < 1: 52 (15%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.

W okresie od 5 października 2018 do 17 czerwca 2020 randomizacji poddano 434 pacjentów.

Przebieg chorych, pierwsza analiza <i>interim</i> DCO 17.06.2020 (<i>Janjigian 2021</i>)	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia ¹							Kontynuacja terapii
			AEs	Progresja kliniczna	Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia	Decyzja lekarza	Radiologiczna progresja	Wycofanie zgody pacjenta	Ogółem	
PEMBRO+SoC	217 (100%)	217 (100%)	10 (4,6%)	6 (2,8%)	2 (0,9%)	1 (0,5%)	65 (30,0%)	6 (2,8%)	90 (41,5%)	127 (58,5%)
PBO+SoC	217 (100%)	216 (99,5%)	14 (6,5%)	12 (5,6%)	3 (1,4%)	2 (0,9%)	76 (35,2%)	5 (2,3%)	112 (51,9%)	104 (48,1%)
Ogółem	434 (100%)	433 (99,8%)	24 (5,5%)	18 (4,1%)	5 (1,2%)	3 (0,7%)	141 (32,5%)	11 (2,5%)	202 (46,5%)	231 (53,2%)

Przebieg chorych, druga analiza <i>interim</i> DCO 25.05.2022 (<i>EPAR Keytruda 2023</i>)	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia							Ukończenie zaplanowanego leczenia
			Progresja choroby	AEs	Progresja kliniczna	CR	Decyzja lekarza	Wycofanie zgody pacjenta	Odstępstwo od protokołu	
PEMBRO+SoC	350 (100%)	350 (100%)	177 (50,6%)	35 (10,0%)	22 (6,3%)	1 (0,3%)	4 (1,1%)	13 (3,7%)	5 (1,2%)	24 (6,9%) ⁴
PBO+SoC	348 (100%)	346 (99,4%)	217 (62,4%)	28 (8,0%)	21 (6,0%)	0 (0,0%)	4 (1,1%)	11 (3,2%)	5 (1,4%)	17 (4,9%) ⁵

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żóładka lub połączenia żółdkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument EPAR *Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Ogółem	698 (100%)	696 (99,7%)	394 (56,5%)	63 (9,0%)	43 (6,2%)	1 (0,1%)	8 (1,1%)	24 (3,4%)	10 (1,4%)	41 (5,9%)			
W okresie od 5 października 2018 do 6 sierpnia 2021, 1327 poddano skryningowi. Spośród nich, 698 chorych uwzględniono w procesie randomizacji													
Przeptyw chorych, trzecia analiza <i>interim</i> DCO 29.03.2023 (<i>Janjigian 2023</i>)	Zakończenie leczenia												
	Rando- mizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Progre- sja cho- roby	AEs	Progre- sja kli- niczna	CR	Decyzja lekarza	Wycofa- nie zgody pa- cjenta	Odstęp- stwo od proto- kołu	Ogółem	Kontynu- acja udziału w badaniu		
	PEMBRO+SoC	350 (100%)	350 (100%)	191 (54,6%)	37 (10,6%)	27 (7,7%)	1 (0,3%)	8 (2,3%)	16 (4,6%)	6 (1,7%)	286 (81,7%)	64 (18,3%) ²	
	PBO+SoC	348 (100%)	346 (99,4%)	228 (65,5%)	32 (9,2%)	20 (5,7%)	0 (0,0%)	6 (1,7%)	13 (3,7%)	5 (1,4%)	304 (87,4%)	42 (12,1%) ³	
	Ogółem	698 (100%)	696 (99,7%)	419 (60,0%)	69 (9,9%)	47 (6,7%)	1 (0,1%)	14 (2,0%)	29 (4,2%)	11 (1,6%)	590 (84,5%)	106 (15,2%)	
Przeptyw chorych, analiza końcowa DCO 20.03.2024 (<i>Janjigian 2024</i>)	Zakończenie leczenia												
	Rando- mizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Ukoń- czenie leczenia	Pro- gresja cho- roby	AEs	Pro- gresja kli- niczna	CR	Decy- zja le- karza	Wyco- fanie zgody pa- cjenta	Od- stęp- stwo od proto- kołu	Ogół- em	Kontynu- acja	
	PEMBRO+SoC	350 (100%)	350 (100%)	50 (14,3%)	194 (55,4%)	36 (10,3%)	27 (7,7%)	1 (0,3%)	8 (2,3%)	17 (4,9%)	6 (1,7%)	289 (82,6%)	11 (3,1%)
	PBO+SoC	348 (100%)	346 (99,4%)	30 (8,6%)	235 (67,5%)	33 (9,5%)	20 (5,7%)	0 (0,0%)	5 (1,4%)	14 (4,0%)	5 (1,4%)	312 (89,7%)	4 (1,1%)
	Ogółem	698 (100%)	696 (99,7%)	80 (11,5%)	429 (61,5%)	69 (9,9%)	47 (6,7%)	1 (0,1%)	13 (1,9%)	31 (4,4%)	11 (1,6%)	601 (86,1%)	15 (2,1%)

- 1 dotyczy pacjentów, którzy zakończyli stosowanie wszystkich leków wchodzących w skład stosowanej terapii skojarzonej;
- 2 w tym 39 chorych ukończyło zaplanowane leczenie, a 25 pacjentów dalej stosowało terapię w momencie daty odcięcia danych;
- 3 w tym 28 chorych ukończyło zaplanowane leczenie, a 14 pacjentów dalej stosowało terapię w momencie daty odcięcia danych;
- 4 pozostałych 69 pacjentów kontynuowało leczenie w momencie daty odcięcia danych;
- 5 pozostałych 43 pacjentów kontynuowało leczenie w momencie daty odcięcia danych.

Najważniejsze wyniki

Analiza skuteczności

Pierwsza analiza *interim*; DCO 17.06.2020: populacja uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności (*efficacy population*), (*Janjigian 2021*)

Punkt końcowy	PEMBRO+SoC, N=133	PBO+SoC, N=131	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
ORR, n (%) [95% CI]	99* (74,4%) [66,2%; 81,6%]	68* (51,9%) [43,0%; 60,7%]	różnica: 22,7% (95% CI: 11,2; 33,7), p=0,00006
DCR, n (%) [95% CI]	128* (96,2%) [91,4%; 98,8%]	117* (89,3%) [82,7%; 94,0%]	
Najlepsza od- powiedź, n (%)	CR	15 (11,3%)	4 (3,1%)
	PR	84 (63,2%)	64 (48,9%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument EPAR *Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

StD	29 (21,8%)	49 (37,4%)
PD	5 (3,8%)	7 (5,3%)
Nie możliwe do oceny	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Nie oceniano	0 (0,0%)	5 (3,8%)
Mediana zmiany wymiarów docelowych zmian nowotworowych [%]	-65%	-49%
Liczba pacjentów z redukcją wielkości zmian nowotworowych o $\geq 80\%$ względem wartości wyjściowej, n (%)	40* (32,3%) [N=124]	18* (14,8%) [N=122]
DoR, mediana (zakres) [mies.]	10,6 (>1,1; >16,5)	9,5 (>1,4; >15,4)
6-mies. DoR [%]	70,3%	61,4%
9-mies. DoR [%]	58,4%	51,1%
Liczba pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się w momencie daty odcięcia danych, n (%)	50,5%	44,1%

Pierwsza analiza *interim*; DCO 17.06.2020 – dodatkowe dane (*Janjigian 2021*)

- ORR, ocena badacza, analiza w podgrupach

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N ¹	różnica ORR (95% CI)
Ogółem		167/264	22,7% (11,2%: 33,7%)
Wiek	<65 lat	93/156	19,2% (3,8%: 33,8%)
	≥ 65 lat	74/108	27,1% (9,7%: 43,2%)
Płeć	Płeć męska	140/216	23,0% (10,3%: 35,1%)
	Płeć żeńska	27/48	18,5% (-10,0%: 43,8%)
Region geograficzny	Australia, Europa, Izrael, Ameryka Płn.	50/85	18,3% (-2,8%: 37,8%)
	Azja	57/79	10,8% (-9,1%: 30,3%)
	Reszta świata	60/100	35,3% (16,2%: 51,9%)
Stan sprawności według ECOG	0	76/124	23,2% (5,9%: 39,2%)
	1	91/140	22,3% (6,5%: 37,0%)
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	123/185	19,9% (6,2%: 32,9%)
	Połączenie żołądkowo-przełykowe	44/79	27,4% (5,4%: 46,8%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Liczba miejsc przerzutowych	0-2	94/148	18,7% (3,2%: 33,3%)
	≥ 3	73/116	27,7% (10,0%: 43,9%)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	30/54	18,1% (-8,5%: 42,5%)
	Typ jelitowy	105/144	16,8% (2,1%: 31,4%)
	Pośredni	32/66	28,6% (3,3%: 50,0%)
Wcześniejsza gastektomia/ezofagektomia	Tak	32/47	17,3% (-9,9%: 41,8%)
	Nie	135/217	23,9% (11,0%: 36,0%)
Suma wymiarów zmian docelowych	≥ mediany	80/123	28,2% (11,5%: 43,6%)
	< mediany	87/127	23,7% (7,7%: 38,7%)
CPS (status ekspresji PD-L1)	≥ 1	146/229	25,2% (12,8%: 36,9%)
	< 1	21/35	4,6% (-27,6%: 35,4%)
Status HER2	IHC 2+, ISH dodatni	34/51	23,6% (-2,6%: 46,7%)
	IHC 3+	133/213	22,4% (9,5%: 34,7%)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	150/230	24,3% (12,2%: 35,9%)
	FP	17/34	11,8% (-21,6%: 42,7%)

1 n (liczba pacjentów z odpowiedzią) / N (liczebność analizowanej podgrupy)

Druga analiza interim; DCO 25.05.2022: populacja ITT (*Janjigian 2023*)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	10,0 (8,6; 11,7)	8,1 (7,0; 8,5)	HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87), p = 0,0002
	24 mies. PFS (95% CI) [%]	25,1% (20,1%; 30,5%)	14,2% (10,1%; 19,1%)	
OS	l. zdarzeń, n (%)	202 (58%)	213 (61%)	
	Mediana (95% CI) [mies.]	20,0 (17,8; 23,2)	16,9 (15,0; 19,8)	HR = 0,87 (95% CI: 0,72; 1,06), p = 0,084
ORR, n (%) [95% CI]		254 (72,6%) [67,6%; 77,2%]	208 (59,8%) [54,4%; 65,0%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	49 (14,0%)	38 (10,9%)	
	PR, n (%)	205 (58,6%)	170 (48,9%)	
	StD, n (%)	67 (19,1%)	96 (27,6%)	
DCR, n (%)		321 (91,7%)	304 (87,4%)	
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]		1,9 (1,3)	2,0 (1,1)	
Mediana DoR (95% CI) [mies.]		11,2 (9,8; 13,2)	9,0 (7,1; 11,2)	
24-mies. DoR (95% CI) [%]		31% (24,5%; 37,6%)	19% (12,8%; 25,4%)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Druaga analiza *interim*; DCO 25.05.2022: podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 w guzie (CPS $\geq$ 1) (*Janjigian 2023*)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	10,8 (8,5; 12,5)	7,2 (6,8; 8,4)	HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85)
	24 mies. PFS (95% CI) [%]	27,0% (21,5%; 32,8%)	13,3% (9,0%; 18,5%)	
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	20,5 (18,2; 24,3)	15,6 (13,5; 18,6)	HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98)
ORR, n (%) [95% CI]		218 (73,2%) [67,7%; 78,1%]	173 (58,4%) [52,6%; 64,1%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	42 (14,1%)	29 (9,8%)	
	PR, n (%)	176 (59,1%)	144 (48,6%)	
	StD, n (%)	55 (18,5%)	83 (28,0%)	
DCR, n (%)		273 (91,6%)	256 (86,5%)	
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]		1,9 (1,4)	1,9 (1,1)	
Mediana DoR (95% CI) [mies.]		11,3 (10,0; 14,3)	9,5 (7,0; 11,2)	
24-mies. DoR [%]		33%	19%	

Druaga analiza *interim*; DCO 25.05.2022: podgrupa pacjentów bez ekspresji PD-L1 w guzie (CPS < 1) (*Janjigian 2023*)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=52	PBO+SoC, N=52	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	9,5 (8,3; 11,3)	9,6 (7,9; 13,0);	HR = 1,17 (95% CI: 0,73; 1,89)
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	16,1 (13,9; 20,8)	22,3 (16,6; 30,1)	HR = 1,61 (95% CI: 0,98; 2,64)
ORR, n (%) [95% CI]		36 (69,2%) [54,9%; 81,3%]	35 (67,3%) [52,9%; 79,7%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	7 (13,5%)	9 (17,3)	
	PR, n (%)	29 (55,8%)	26 (50,0)	
	StD, n (%)	12 (23,1%)	13 (25,0)	
DCR, n (%)		48 (92,3%)	48 (92,3%)	
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]		2,0 (1,1)	2,2 (1,2)	
Mediana DoR (95% CI) [mies.]		8,9 (7,4; 12,6)	9,0 (6,9; 16,9)	
24-mies. DoR [%]		13%	19%	

Druaga analiza *interim*; DCO 25.05.2022 – dodatkowe dane (*Janjigian 2023*)

- Zmiana wymiarów guza

Dane dla populacji ITT: w grupie PEMBRO+SoC jakąkolwiek redukcję wymiarów zmian docelowych odnotowano u 96% uwzględnionych w ocenie (N=323), a w grupie PBO+SoC było to 93% chorych (N=321).

- PFS, analiza w podgrupach [populacja ITT]

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N ¹	HR (95% CI)
Ogółem		484/698	0,72 (0,60; 0,87)
Wiek	< 65 lat	281/397	0,69 (0,54; 0,87)
	≥ 65 lat	203/301	0,81 (0,61; 1,07)
Płeć	Płeć żeńska	93/134	0,49 (0,32; 0,75)
	Płeć męska	391/546	0,82 (0,67; 1,00)
Rasa	Azjatycka	146/240	0,89 (0,65; 1,24)
	Inna niż azjatycka	333/452	0,66 (0,53; 0,82)
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn, i Australia	163/224	0,73 (0,54; 0,99)
	Azja	143/237	0,89 (0,64; 1,24)
	Reszta świata	178/237	0,61 (0,46; 0,82)
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	414/594	0,70 (0,58; 0,85)
	CPS < 1	70/104	1,17 (0,73; 1,89)
Status MSI	Nie-wysoki	452/655	0,73 (0,61; 0,88)
Status sprawności według ECOG	0	186/291	0,70 (0,53; 0,94)
	1	298/406	0,77 (0,61; 0,96)
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	324/466	0,72 (0,58; 0,90)
	Połączenie żołądkowo-przełykowe	160/232	0,79 (0,58; 1,08)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	95/128	0,72 (0,48; 1,07)
	Typ jelitowy	254/382	0,72 (0,56; 0,93)
	Pośredni	135/188	0,78 (0,55; 1,09)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	248/342	0,70 (0,55; 0,91)
	Nie	218/327	0,74 (0,57; 0,96)
Liczba miejsc przerzutowych	≤ 2	256/382	0,73 (0,57; 0,93)
	≥ 3	228/316	0,74 (0,57; 0,96)
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	76/115	0,84 (0,53; 1,32)
	Nie	408/583	0,71 (0,58; 0,86)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	408/596	0,74 (0,61; 0,90)
	FP	76/102	0,68 (0,43; 1,06)

1 n (liczba zdarzeń) / N (liczebność analizowanej podgrupy)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument EPAR *Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Trzecia analiza *interim*; DCO 29.03.2023: populacja ITT (*Janjigian 2023*)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	10,0 (8,6;12,2)	8,1 [7,1; 8,6]	HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	20,0 (17,8; 22,1)	16,8 (15,0; 18,7)	HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01)
ORR, n (%) [95% CI]		254 (72,6%) [67,6%; 77,2%]	209 (60,1%) [54,7%; 65,2%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	58 (16,6%)	39 (11,2%)	
	PR, n (%)	196 (56,0%)	170 (48,9%)	
	StD, n (%)	67 (19,1%)	95 (27,3%)	
DCR, n (%)		321 (91,7%)	304 (87,4%)	
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]		1,9 (1,3)	1,9 (1,0)	
Mediana DoR (95% CI) [mies.]		11,3 (9,8; 12,7)	9,5 (7,2; 11,2)	
24-mies. DoR [%]		30%	18%	

Trzecia analiza *interim*; DCO 29.03.2023: podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 w guzie (CPS ≥ 1) (*Janjigian 2023*)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	10,9 (8,5; 12,5)	7,3 (6,8; 8,5)	HR = 0,71 (95% CI: 0,59; 0,86)
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	20,0 (17,9; 22,7)	15,7 (13,5; 18,5)	HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)
ORR, n (%) [95% CI]		218 (73,2%) [67,7%; 78,1%]	173 (58,4%) [52,6%; 64,1%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	49 (16,4%)	30 (10,1%)	
	PR, n (%)	169 (56,7%)	143 (48,3%)	
	StD, n (%)	55 (18,5%)	83 (28,0%)	
DCR, n (%)		273 (91,6%)	256 (86,5%)	
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]		1,8 (1,3)	1,9 (1,0)	
Mediana DoR (95% CI) [mies.]		11,3 (9,9; 13,7)	9,6 (7,1; 11,2)	
24-mies. DoR [%]		30%	18%	

Trzecia analiza *interim*; DCO 29.03.2023: podgrupa pacjentów bez ekspresji PD-L1 w guzie (CPS < 1) (*Janjigian 2023*)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=52	PBO+SoC, N=52	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	9,5 (8,3; 12,6%)	9,5 (7,9; 13,0)	HR = 1,03 (95% CI: 0,65; 1,64)
ORR, n (%) [95% CI]		36 (69,2%) [54,9%; 81,3%]	36 (69,2%) [54,9%; 81,3%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	9 (17,3%)	9 (17,3%)	
	PR, n (%)	27 (51,9%)	27 (51,9%)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

StD, n (%)	12 (23,1%)	12 (23,1%)
DCR, n (%)	48 (92,3)	48 (92,3)
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]	2,0 (1,2)	2,1 (1,2)
Mediana DoR (95% CI) [mies.]	9,8 (7,4; 17,3)	8,5 (6,9; 16,9)
24-mies. DoR [%]	25%	21%

Trzecia analiza *interim* DCO 29.03.2023 – dodatkowe dane (*Janjigian 2023, Janjigian 2024*)

- PFS, analiza wrażliwości (*Janjigian 2023*)

4 pacjentów w grupie interwencji i 3 chorych w grupie kontrolnej przeżyło operację z intencją wyleczenia. W analizie wrażliwości, w której ucięto obserwację tych osób na ostatnim badaniu obrazowym wykonanym przed operacją, mediana PFS wyniosła 9,9 miesiąca (95% CI: 8,5; 11,4) dla grupy PEMBRO+SoC vs 8,1 miesiąca (95% CI: 7,0; 8,5) dla grupy PBO+SoC, HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87).

- OS, analiza w podgrupie pacjentów bez ekspresji PD-L1 w guzie (CPS < 1) (*Janjigian 2024*)

PEMBRO+SoC: l. zdarzeń: 41 (79%), mediana OS: 18,2 miesiąca (95% CI: 13,9; 22,9)

PBO+SoC: l. zdarzeń: 38 (73%), mediana OS: 20,4 miesiąca (95% CI: 16,4; 25,3)

HR = 1,41 (95% CI: 0,90; 2,20)

- PFS, analiza w podgrupach [populacja ITT] (*Janjigian 2023*)

Podgrupa		PEMBRO+SoC n/N ¹	PBO+SoC n/N ¹	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC HR (95% CI)
Ogółem		253/350	261/348	0,73 (0,61; 0,87)
Wiek	< 65 lat	152/205	153/192	0,67 (0,54; 0,85)
	≥ 65 lat	101/145	108/156	0,84 (0,64; 1,10)
Płeć	Płeć żeńska	42/66	55/68	0,49 (0,32; 0,74)
	Płeć męska	211/284	206/280	0,83 (0,69; 1,01)
Rasa	Azjatycka	76/119	80/121	0,85 (0,62; 1,16)
	Inna niż azjatycka	177/231	179/225	0,69 (0,56; 0,84)
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn. i Australia	84/113	88/111	0,73 (0,54; 0,99)
	Azja	75/118	78/119	0,84 (0,61; 1,16)
	Reszta świata	94/119	95/118	0,65 (0,49; 0,87)
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	217/298	225/296	0,71 (0,59; 0,86)
	CPS < 1	36/52	36/52	1,03 (0,65; 1,64)
Status MSI	Nie-wysoki	234/326	244/329	0,75 (0,63; 0,90)
Status sprawności według ECOG	0	101/146	101/146	0,76 (0,58; 1,00)
	1	152/204	160/202	0,74 (0,59; 0,92)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

	Żołądek	171/240	173/226	0,70 (0,57; 0,87)
Pierwotna lokalizacja guza	Połączenie żołądkowo-przełykowe	82/110	88/122	0,85 (0,63; 1,15)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	50/68	44/51	0,71 (0,47; 1,07)
	Typ jelitowy	136/198	134/188	0,73 (0,57; 0,92)
	Pośredni	66/83	83/109	0,81 (0,59; 1,12)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	133/171	130/170	0,71 (0,56; 0,91)
	Nie	108/162	125/166	0,74 (0,57; 0,96)
Liczba miejsc przerzutowych	≤ 2	123/179	146/198	0,71 (0,56; 0,91)
	≥ 3	130/171	115/150	0,78 (0,61; 1,00)
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	33/51	45/63	0,81 (0,52; 1,27)
	Nie	220/299	216/285	0,70 (0,59; 0,87)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	211/297	222/299	0,74 (0,61; 0,90)
	FP	42/53	39/49	0,73 (0,47; 1,14)

1 n (liczba zdarzeń) / N (liczebność analizowanej podgrupy)

Analiza końcowa; DCO 20.03.2024: populacja ITT (Janjigian 2024)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
OS	I. zdarzeń	267 (76%)	288 (83%)	
	Mediana (95% CI) [mies.]	20,0 (17,8; 22,1)	16,8 (14,9; 18,7)	HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,94); p=0,004
PFS	I. zdarzeń	258 (74%)	263 (76%)	
	Mediana (95% CI) [mies.]	10,0 (8,6; 12,2)	8,1 (7,0; 8,5)	HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)
ORR, n (%) [95% CI]		254 (72,6%) [67,6%; 77,2%]	209 (60,1%) [54,7%; 65,2%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	60 (17,1%)	41 (11,8%)	
	PR, n (%)	194 (55,4%)	168 (48,3%)	
	StD, n (%)	67 (19,1%)	95 (27,3%)	
DCR, n (%)		321 (91,7%)	304 (87,4%)	
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]		1,4 (0,9-15,2)	1,5 (0,7-7,0)	
Mediana DoR (zakres) [mies.]		11,3 (1,1+ to 60,8+)	9,5 (1,4+ - 60,5+)	
36-mies. DoR [%]		24%	15%	

Analiza końcowa; DCO 20.03.2024: podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 w guzie (CPS ≥ 1) (Janjigian 2024)

Punkt końcowy		PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
OS	I. zdarzeń	226 (76%)	244 (82%)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

	Mediana (95% CI) [mies.]	20,1 (17,9; 22,9)	15,7 (13,5; 18,5)	HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95), p=0,006
	I. zdarzeń	221 (74%)	226 (76%)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	10,9 (8,5; 12,5)	7,3 (6,8; 8,4)	HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87)
ORR, n (%) [95% CI]		218 (73,2%) [67,7%; 78,1%]	173 (58,4%) [52,6%; 64,1%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	51 (17,1%)	31 (10,5%)	
	PR, n (%)	167 (56,0%)	142 (48,0%)	
	StD, n (%)	55 (18,5%)	83 (28,0%)	
DCR, n (%)		273 (91,6%)	256 (86,5%)	
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]		1,4 (0,9-15,2)	1,5 (1,0-7,0)	
Mediana DoR (zakres) [mies.]		11,3 (1,1+ 60,8)	9,6 (1,4+ 60,5+)	
36-mies. DoR [%]		24%	15%	

Analiza końcowa; DCO 20.03.2024: podgrupa pacjentów bez ekspresji PD-L1 (CPS < 1) (Janjigian 2024)

Punkt końcowy	PEMBRO+SoC, N=52	PBO+SoC, N=52	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
I. zdarzeń	41 (79%)	44 (85%)	
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	18,2 (13,9; 22,9)	20,4 (16,4; 24,7)
			HR = 1,10 (95% CI: 0,72; 1,68)
ORR, n (%) [95% CI]	36 (69,2%) [54,9%; 81,3%]	36 (69,2%) [54,9%; 81,3%]	
Najlepsza odpowiedź	CR, n (%)	9 (17,3%)	10 (19,2%)
	PR, n (%)	27 (51,9%)	26 (50,0%)
	StD, n (%)	12 (23,1%)	12 (23,1%)
DCR, n (%)	48 (92,3)	48 (92,3)	
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]	1,5 (1,2-7,1)	1,6 (0,7-5,8)	
Mediana DoR (zakres) [mies.]	9,8 (2,6+ 41,1)	8,5 (1,4+ 48,4+)	
36-mies. DoR [%]	21%	14%	

Analiza końcowa; DCO 20.03.2024 – dodatkowe dane (Janjigian 2024)

- PFS, analiza wśród pacjentów z podwyższoną ekspresją PD-L1

CPS ≥ 10 :

PEMBRO+SoC [N=109]: 11,7 (7,2; 13,9)

PBO+SoC [N=106]: 9,6 (7,0; 11,3)

HR = 0,74 (95% CI: 0,54; 1,01)

CPS < 10:

PEMBRO+SoC [N=241]: 9,8 (8,5; 11,3)

PBO+SoC [N=242]: 7,8 (6,8; 8,5)

HR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93)

- OS, analiza wśród pacjentów z podwyższoną ekspresją PD-L1

CPS ≥ 10:

PEMBRO+SoC [N=109]: 19,9 (15,2; 28,2)

CPS < 10:

PEMBRO+SoC [N=241]: 20,1 (17,5; 22,2)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

PBO+SoC [N=106]: 17,1 (14,6; 24,2)

PBO+SoC [N=242]: 16,5 (14,2; 18,6)

HR = 0,84 (0,62; 1,15)

HR = 0,83 (0,68; 1,01)

- OS, analiza w podgrupach [populacja ITT]

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N ¹	HR (95% CI)
Ogółem		555/698	0,80 (0,67; 0,94)
Wiek	< 65 lat	318/397	0,72 (0,58; 0,90)
	≥ 65 lat	237/301	0,99 (0,77; 1,27)
Płeć	Płeć żeńska	109/134	0,53 (0,36; 0,78)
	Płeć męska	446/546	0,92 (0,77; 1,11)
Rasa	Azjatycka	164/240	1,05 (0,77; 1,43)
	Inna niż azjatycka	389/456	0,72 (0,59; 0,87)
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn, i Australia	193/224	0,79 (0,60; 1,05)
	Azja	161/237	1,05 (0,77; 1,43)
	Reszta świata	201/237	0,65 (0,49; 0,86)
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	470/594	0,79 (0,66; 0,95)
	CPS < 1	85/104	1,10 (0,72; 1,68)
Status MSI	Nie-wysoki	522/655	0,83 (0,70; 0,99)
Status sprawności według ECOG	0	216/292	0,81 (0,62; 1,06)
	1	339/406	0,85 (0,69; 1,06)
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	369/466	0,77 (0,63; 0,94)
	Połączenie żołądkowo-przełykowe	186/232	0,99 (0,74; 1,32)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	102/119	0,67 (0,45; 1,00)
	Typ jelitowy	296/386	0,87 (0,69; 1,10)
	Pośredni	156/192	0,80 (0,58; 1,11)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	282/341	0,75 (0,59; 0,95)
	Nie	249/328	0,89 (0,70; 1,15)
Liczba miejsc przerzutowych	≤ 2	288/377	0,81 (0,64; 1,02)
	≥ 3	267/321	0,84 (0,66; 1,07)
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	77/114	0,76 (0,48; 1,20)
	Nie	478/584	0,83 (0,69; 0,99)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	460/596	0,83 (0,69; 1,00)
	FP	95/102	0,74 (0,49; 1,11)
1 n (liczba zdarzeń) / N (liczebność analizowanej podgrupy)			

Analiza bezpieczeństwa

Populacja leczona, analiza końcowa DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)

- Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346
AEs ogółem	348 (99%)	346 (100%)
TRAEs	341 (97%)	334 (97%)
AEs 3-5 stopnia	206 (59%)	176 (51%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	91 (26%)	79 (23%)
AEs prowadzące do zgonu	4 (1%)	3 (1%)
AEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku	130 (37%)	117 (34%)
– Pembrolizumab	30 (9%)	17 (5%)
– Trastuzumab	27 (8%)	12 (3%)
– Chemioterapeutyk (dowolny)	120 (34%)	116 (34%)
– Wszystkie leki	11 (3%)	9 (3%)

- Poszczególne TRAEs

Zdarzenie niepożądane ¹	PEMBRO+SoC, N=350		PBO+SoC, N=346	
	bez względu na stopień	≥ 3 stopnia	bez względu na stopień	≥ 3 stopnia
Biegunka	166 (47%)	31 (9%)	145 (42%)	27 (8%)
Nudności	154 (44%)	14 (4%)	153 (44%)	15 (4%)
Niedokrwistość	110 (31%)	24 (7%)	112 (32%)	20 (6%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	94 (27%)	28 (8%)	83 (24%)	30 (9%)
Spadek apetytu	92 (26%)	12 (3%)	91 (26%)	11 (3%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	91 (26%)	23 (7%)	93 (27%)	23 (7%)
Wymioty	88 (25%)	14 (4%)	86 (25%)	10 (3%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	84 (24%)	13 (4%)	73 (21%)	7 (2%)
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	80 (23%)	6 (2%)	73 (21%)	6 (2%)
Zmęczenie	69 (20%)	13 (4%)	57 (16%)	8 (2%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	68 (19%)	6 (2%)	50 (14%)	1 (<1%)
Neuropatia obwodowa	59 (17%)	9 (3%)	62 (18%)	8 (2%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Neutropenia	59 (17%)	23 (7%)	55 (16%)	16 (5%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	54 (15%)	3 (1%)	40 (12%)	1 (<1%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	53 (15%)	3 (1%)	41 (12%)	6 (2%)
Reakcja związana z wlewem	43 (12%)	6 (2%)	34 (10%)	2 (<1%)
Podwyższenie stężenia bilirubiny	42 (12%)	3 (1%)	28 (8%)	2 (<1%)
Zmniejszenie masy ciała	42 (12%)	5 (1%)	25 (7%)	2 (<1%)
Małopłytkowość	40 (11%)	10 (3%)	44 (13%)	6 (2%)
Astenia	39 (11%)	7 (2%)	50 (14%)	9 (3%)
Zapalenie jamy ustnej	38 (11%)	5 (1%)	31 (9%)	6 (2%)

1 TRAEs występujące u $\geq 10\%$ pacjentów.

- AESI i reakcje związane z wlewem

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346
<u>Ogólne kategorie zdarzeń</u>		
AESI	140 (40%)	86 (25%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AESI	37 (11%)	15 (4%)
AESI 3-4 stopnia	38 (11%)	11 (3%)
AESI 5 stopnia	3 (1%)	1 (<1%)
AESI prowadzące do zakończenia leczenia	27 (8%)	14 (4%)

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350		PBO+SoC, N=346	
	bez względu na stopień	≥ 3 stopnia	bez względu na stopień	≥ 3 stopnia
<u>Poszczególne AESI</u>				
Reakcje związane z wlewem	58 (17%)	9 (3%)	45 (13%)	2 (1%)
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	22 (6%)	7 (2%)	5 (1%)	0 (0%)
Zapalenie okrężnicy	17 (5%)	9 (3%)	10 (3%)	7 (2%)
Niedoczynność tarczycy	37 (11%)	1 (<1%)	16 (5%)	0 (0%)
Nadczynność tarczycy	15 (4%)	0 (0%)	11 (3%)	0 (0%)
Niedoczynność przysadki	5 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie wątroby	2 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	2 (1%)
Poważne reakcje skórne	3 (1%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie nerek	4 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie tarczycy	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie naczyń	4 (1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Cukrzyca typu 1	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*, dokument *EPAR Keytruda 2023*, doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025*)

Niedokrwistość hemolityczna	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie mięśni	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Zapalenie trzustki	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Zespół Guillaina-Barrégo	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)

Uwagi

- W badaniu uwzględniono dwie kohorty: globalna kohorta obejmująca pacjentów leczonych pembrolizumabem lub placebo w skojarzeniu z trastuzumabem oraz cisplatyną + 5-fluorouracylem (FP) lub oksaliplatyną + kapecytabiną (CAPOX) oraz japońska kohorta, w której chorzy otrzymywali pembrolizumab lub placebo w skojarzeniu z trastuzumabem oraz S-1 + oksaliplatyną (SOX). Standardowym leczeniem udostępnianym polskim pacjentom z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2, jest trastuzumab + chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny, a więc wyłącznie interwencje stosowane w kohorcie globalnej. W związku z powyższym, jedynie kohorta globalna jest istotna dla rozważanego problemu decyzyjnego i ekstrahowane dane wyłącznie dla tej kohorty.
- Randomizacja metodą permutacji blokowej, wykonana centralnie za pomocą interaktywnego głosowego/sieciowego systemu odpowiedzi (IxRS, *Interactive voice/web Response System*) w stosunku 1:1. do grup: PEMBRO + SoC (pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia) lub PBO + SoC (placebo + trastuzumab + chemioterapia). W przypadku kohorty globalnej zastosowano stratyfikację względem regionu geograficznego (Europa, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata), status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS ≥ 1] vs ujemny [CPS < 1]) i stosowanego schematu chemioterapii (FP vs CAPOX), dla kohorty japońskiej jedynym czynnikiem stratyfikacji był status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS ≥ 1] vs ujemny [CPS < 1]).
- Do badania włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jedynie, aby status ekspresji PD-L1 był znany. Natomiast, wnioskowana populacja (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wyłącznie pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Status ekspresji PD-L1 był jednym z czynników stratyfikacyjnych, w związku z czym już na etapie randomizacji, z populacji ogólnej wyodrębniana została podgrupa pacjentów z CPS ≥ 1 *85% populacji ITT). Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano zarówno danych dotyczących populacji ogólnej badania, jak i danych dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1), jeśli były dostępne.
- Istotne klinicznie odstępstwa od protokołu wystąpiły u 4 pacjentów grupie interwencji (otrzymanie nieprawidłowo przechowywanego, niezdatnego do stosowania trastuzumabu, n=2; otrzymanie dodatkowych dawek kapecytabiny; n=2) i u jednego chorego w grupie kontrolnej (niespełnienie kryteriów włączenia do badania z powodu występowania klinicznie istotnej choroby serca, n=1). Jakiegokolwiek odstępstwo odnotowano u 37 (11%) osób z grupy interwencji i 31 (9%) chorych z grupy kontrolnej: nie stwierdzono statusu HER2+ w laboratorium centralnym (n=2, 1% vs n=3, 1%), brak udokumentowanej świadomej zgody przed włączeniem do badania (n=1, <1% vs n=1, <1%), niedozwolone protokołem leczenie przeciwnowotworowe systemowe, w trakcie leczenia lub przed skryningiem (n=1, <1% vs n=1, <1%), zdarzenia dotyczące, które nie zostały zareportowane (n=16, 5% vs n=16, 5%), otrzymanie nieprawidłowo przechowywanego leku, niezdatnego do stosowania (n=12, 3% vs n=6, 2%), otrzymanie badanego leku, niezgodnie z randomizacją (n=5, 1% vs n=2, 1%), niewykonanie kluczowych ocen dotyczących skuteczności (n=8, 2% vs n=4, 1%).
- Źródła danych: publikacje *Chung 2021* (opis metodyki i założeń badania, pełny protokół w załączniku [data akceptacji: 27.02.2019]), *Janjigian 2021* (wyniki pierwszej analizy *interim*, DCO 17.06.2020, pełny protokół w załączniku [data akceptacji: 07.07.2020]), *Janjigian 2023* (wyniki drugiej analizy *interim*; DCO 25.05.2022, wyniki trzeciej analizy *interim*, DCO 29.03.2023; pełny protokół w załączniku [data akceptacji: 08.09.2022]), *Janjigian 2024* [list do edytora] (wyniki analizy końcowej, DCO 20.03.2024), *EPAR Keytruda 2023* (dodatkowe wyniki drugiej analizy *interim* niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej [DCO 25.05.2022] j, uzupełniające informacje odnośnie metodyki badania) doniesienia konferencyjne: *Janjigian 2024a* (analiza HRQoL, DCO 25.05.2022), *Janjigian 2024b* [abstrakt + prezentacja] (dodatkowe wyniki analizy końcowej niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej, DCO 20.03.2024), *Rha 2025* (analiza Q-TWIST, DCO 20.03.2024).

Objaśnienia skrótów wykorzystanych w niniejszej tabeli:

ACC: American College of Cardiology

ACEI: Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors*)

AEs: Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)

AESi: Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. *Adverse Events of Special interest*)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

AHA: American Heart Association
 ALT: Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. *Alanine Transaminase*)
 ANC: Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. *Absolute Neutrophil Count*)
 AOTMiT: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
 APTT: Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. *Activated Partial Tromboplastine Time*)
 ARB: blokery receptora angiotensynowego II (z ang. *Angiotensin-II Receptor Blockers*)
 AST: Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. *Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase*)
 bd.: Brak danych
 BICR: Niezależna zaślepią komisja centralna (z ang. *Blinded Independent Central Review*)
 BID: Dwa razy na dobę
 BSA: Powierzchnia ciała (z ang. *Body Surface Area*)
 CAPOX: Oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu³ + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m² podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu
 CEP17: Liczba kopii centromeru chromosomu 17
 CI: Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
 CPS: Łączny wynik pozytywny (z ang. *Combined Positive Score*)
 CR: Odpowiedź całkowita (z ang. *Complete Response*)
 CTH: Chemioterapia
 DCO: Data odcięcia danych (z ang. *Data Cut-Off*)
 DCR: Wskaźnik kontroli choroby (z ang. *Disease Control Rate*)
 DMC: Komitet monitorujący dane (z ang. *Data Monitoring Committee*)
 DoR: czas trwania odpowiedzi (z ang. *Duration of Response*)
 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
 EKG: Elektrokardiogram
 EORTC-QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
 EPAR: Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. *European Public Assessment Report*)
 FISH: Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. *Fluorescent in situ hybridization*)
 FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + 5-fluorouracyl i.v. w dawce 800 mg/m² dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu
 GGN: Górna granica normy
 GGTP: Gamma-glutamylotransferaza, γ-Glutamylotranspeptydaza, gamma-glutamylotranspeptydaza, γ-glutamylotransferaza, GGT, γ-GTP (z ang. *Gamma-Glutamyltransferase*)
 GKS: Glikokortykosteroidy
 HBV: Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. *Hepatitis B Virus*)
 HCV: Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. *Hepatitis C Virus*)
 HIV: Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*)
 HER2: Receptor Ludzkiego Naskórkowego Czynnika Wzrostu 2 (z ang. *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)
 HR: Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
 HRQoL: Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. *Health Related Quality of Life*)
 IHC: Metoda immunohistochemiczna (z ang. *Immunohistochemistry*)
 INR: Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. *International Normalized Ratio*)
 IQR: Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. *Interquartile Range*)
 iRECIST: Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych, zmodyfikowane na potrzeby oceny odpowiedzi na immunoterapię (z ang. *Immune-Related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)
 ISH: Hybrydyzacja in situ (z ang. *in situ hybridization*)
 ITT: Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
 LVEF: Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. *Left Ventricle Ejection Fraction*)
 MRI: Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*)
 mRNA: Informacyjny RNA (z ang. *Messenger RNA*)
 MSI: Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. *Microsatellite instability*)
 MUGA: Nieinwazyjny test medycznej stosowany do badania komór (dolnych komór) serca, wykorzystujący promienie gamma i znacznik radioaktywny do stworzenia komputerowego obrazu bicia serca (z ang. *Multiple Gated Acquisition Scan*)
 NCCN: National Comprehensive Cancer Network
 NLPZ: Niesteroidowe leki przeciwzapalne
 NYHA: New York Heart Association
 ORR: Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. *Overall Response Rate*)
 OS: Przeżycie całkowite (z ang. *Overall Survival*)
 p.p.: Punkt procentowy
 PBO: Placebo
 PD: Progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*)
 PD-L1: Ligand receptora programowanej śmierci 1 (*Programmed Death-Ligand 1*)
 PEMBRO: Pembrolizumab
 PET-TK: Pozytonowa Tomografia Emisyjna z Tomografią Komputerową (z ang. *Positron emission tomography – computed tomography*)
 PFS: Przeżycie bez progresji choroby (z ang. *Progression-Free Survival*)
 PLT: Płytki krwi (z ang. *Platelets*)
 POChP: Przewłoka Obturacyjna Choroba Płuc

PR: Odpowiedź częściowa (z ang. *Partial Response*)
QT: Odstęp QT - odległość (czas) od początku załamka Q do końca załamka T
QTc: skorygowany odstęp QT
QTcF: skorygowany odstęp QT obliczony według formuły Fridericia
RECIST: Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)
RNA: Kwas rybonukleinowy
SARS-CoV2: Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (z ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
SD: Odchylenie standardowe (z ang. *Standard Deviation*)
StD: choroba stabilna (z ang. *Stable Disease*)
TK: Tomografia komputerowa
TRAEs: Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. *Treatment-Related Adverse Events*)
TRS: Trastuzumab
VEGF: Czynn timerostu śródbłnka naczyniowego (z ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*)
VEGFR: Receptor czynn timerostu śródbłnka naczyniowego (z ang. *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*).

4 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 5

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

4.1.1 Podpunkt a

Zgodnie z badaniem KEYNOTE-811 wiek wejścia do modelu przyjęto na poziomie 61 lat. Powyższe założenie wymaga weryfikacji i testowania względem średniego wieku pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego w Polsce.

4.1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Nie odnaleziono precyzyjnych danych dotyczących średniego wieku populacji polskiej we wskazaniu ściśle zgodnym z wnioskowanym.

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu żołądka (kod ICD-10: C16) w Polsce wyniósł ok. 68 lat w 2023 r. (oszacowanie własne na podstawie liczby zachorowań wg 5-letnich grup wiekowych), co mogłoby pozornie wskazywać, że populacja chorych na GC/GEJ w Polsce jest istotnie starsza od populacji modelowanej w AE. Należy jednak zaznaczyć, że następujące kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;

- nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem.

są ujemnie skorelowane z wiekiem, a zatem istotnie obniżają średni wiek populacji docelowej względem ogólnej populacji chorych w Polsce. W związku z powyższym, dane obejmujące wszystkich pacjentów z GC w Polsce nie są miarodajne w ocenie charakterystyki kliniczno-demograficznej wnioskowanej populacji.

Dane dotyczące struktury wiekowej pacjentów leczonych historycznie trastuzumabem w ramach programu lekowego w latach 2017-2024, tj. we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (pierwsza linia leczenia HER2-dodatniego przerzutowego gruczolaka żołądka), odnalezione w portalu Statystyki NFZ – Leki, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Struktura wiekowa leczonych trastuzumabem w programie B.58 we wskazaniu HER2-dodatniego przerzutowego GC.

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów leczonych TRAS w programie (2017-2024)	Udział
18-40 lat	39	4%
41-60 lat	243	26%
61-80 lat	626	68%
81 lat i więcej	18	2%
Razem	926	100%

Ponieważ dostępne dane obejmują jedynie cztery szerokie kategorie wiekowe, precyzyjne oszacowanie średniego wieku pacjentów nie jest możliwe. Dominujący odsetek leczonych znajdował się w kategorii 61-80 lat, w której zawiera się również wyjściowy wiek pacjentów w modelu, zatem powyższe dane nie wskazują na niespójność populacji modelu z rzeczywistą charakterystyką polskiej populacji.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w badaniu *KEYNOTE-811* uczestniczyły polskie ośrodki kliniczne rekrutujące pacjentów. Biorąc pod uwagę, że obserwowane parametry wyjściowe, takie jak wiek, stan sprawności ECOG, stadium choroby oraz stosowane schematy chemioterapii bazowej, były zbliżone między regionami geograficznymi, a region stanowił czynnik stratyfikacji randomizacji, można przyjąć, że charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu może być uogólniona na populację polską, co uzasadnia wykorzystanie w modelu ww. źródła danych.

4.1.2 Podpunkt b

Użyteczność stanu zdrowia przed progresją i po progresji u pacjentów w modelu w populacji łącznej wynosiła odpowiednio [REDAKTOWANO] w scenariuszu analizy podstawowej, który uwzględniał wartości z badania KEYNOTE-811, z uwzględnieniem norm polskich. Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że wartość użyteczności w populacji ogólnej Polski (ważona rozkładem płci w modelowanej kohorcie) w zależności od wieku oszacowana w Golicki 2021 dla przedziału 55–64 lat oraz 65–74 lat wynosi odpowiednio 0,894 oraz 0,873, wartości uwzględnione w wariancie podstawowym [REDAKTOWANO]. Powyższe wymaga korekty i/lub uzasadnienia.

4.1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Stosowne wyjaśnienie powyższej kwestii przedstawiono w AE (Rozdział 6.2.1, str. 66): „w ramach oddzielnego scenariusza AW testowano ponadto użyteczności z badania KEYNOTE-811 dla europejskich norm użyteczności otrzymanych metodą crosswalk. Uzasadnienie ww. scenariusza stanowi fakt, że podstawowe użyteczności dla polskiego zestawu użyteczności, [REDAKTOWANO]. Należy przy tym podkreślić, że wykorzystanie w analizie podstawowej polskiego zestawu norm użyteczności jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT 2016.”.

Uściślając powyższe, uwzględnienie w analizie podstawowej było uzasadnione zaleceniem Wytycznych AOTMiT 2016 (str. 57): „w rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi, warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. value set)”.

Należy również zauważyć, że przyjęte użyteczności bazowe ([REDAKTOWANO]) odnoszą się do wyjściowego wieku pacjentów w modelu i w dalszych latach horyzontu (po przekroczeniu kategorii wiekowych 65-74 i 75+ lat) były zmniejszane zgodnie z naturalnym spadkiem użyteczności w populacji ogólnej. Choć zastosowana korekta nie rozwiązywała całkowicie kwestii wskazanej przez Agencję, to jednak zabezpieczała przed naliczaniem nierealistycznie zawyżonych użyteczności w najstarszych grupach wiekowych.

Testowane w scenariuszowej AW użyteczności stanów oparte o europejski zestaw norm użyteczności,

4.1.3 Podpunkt c

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane o nasileniu co najmniej 3. stopnia, tj. wymagające hospitalizacji pacjenta, które w badaniu KEYNOTE-811 występowały z częstością co najmniej 3%, w którymkolwiek z ramion leczenia, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Proszę o wyjaśnienie przyczyny braku uwzględnienia zdarzeń o dowolnym nasileniu. Ponadto przedstawione odsetki zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto ze źródła, którego nie można zweryfikować (KN811 CEM Report 2025, dane niepublikowane).

4.1.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zdarzenia o nasileniu poniżej 3. stopnia nie wymagają hospitalizacji i z racji niewielkiego wpływu na koszty i jakość życia są standardowo pomijane w modelach farmakoekonomicznych terapii onkologicznych. Należy również zauważyć, że w modelu nie pominięto całkowicie zdarzeń leczonych ambulatoryjnie, gdyż każde z uwzględnionych w modelu AEs ≥ 3 st. miało przypisane prawdopodobieństwo hospitalizacji (wahające się o [REDACTED] w zależności od AE), zatem epizody wymagające hospitalizacji stanowiły tylko niewielką część zdarzeń uwzględnionych w analizie ([REDACTED] w ramieniu PEMBRO+TRAS+CTH i [REDACTED] w ramieniu TRAS+CTH).

4.1.4 Podpunkt d

Nie wskazano jednoznacznie, dla której daty odcięcia danych lub okresu obserwacji przyjęto częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

4.1.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Data odcięcia danych dotyczących zdarzeń niepożądanych to 20 marca 2024 r.

4.1 Uwaga 6

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości zastosowanych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej efekty zdrowotne porównywanych interwencji modelowano w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-811 dla całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 . W ramach analizy wrażliwości wskazane byłoby przedstawienie wyników analizy opartych na danych

dotyczących subpopulacji właściwej dla regionu geograficznego, w którym znajduje się Polska, tj. dla subpopulacji „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. i Australia”.

4.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wykonanie analizy w subpopulacji wg regionu geograficznego wymagałoby dostępności szczegółowych danych z badania KEYNOTE-811 dla ww. podgrupy, w szczególności indywidualnych danych OS i PFS i dopasowanie na ich podstawie parametrycznych krzywych przeżycia. Dane te nie były dostępne w wykorzystanym modelu ekonomicznym, również w publikacjach opisujących wyniki badania KEYNOTE-811 nie przedstawiono krzywych przeżycia wg regionów geograficznych, na podstawie których możliwa byłaby adaptacja modelu do wskazanego regionu.

Niezależnie od powyższego brak jest mocnych przesłanek to stwierdzenia, że wyniki w podgrupie „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. i Australia” byłyby bardziej reprezentatywne dla populacji polskiej niż wyniki w całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , zwłaszcza mając na uwadze ograniczenia analiz w podgrupach. W związku z powyższym, oparcie danych skuteczności wyłącznie na wynikach uzyskanych w całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 nie stanowi ograniczenia analizy. Ponadto, należy podkreślić, że przedstawione w ramach przedłożonej Analizy Klinicznej, na podstawie publikacji EPAR Keytruda 2023, wyniki w zakresie hazardu względnego dla przeżycia wolnego od progresji w podgrupie „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. i Australia” w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 były spójne z tymi uzyskanymi w całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 (HR = 0,69 [95%CI: 0,50; 0,97] vs HR = 0,70 [95%CI: 0,58; 0,85]; Tabela 23 w Analizie Klinicznej), co potwierdza, że przyjęcie danych dla całej subpopulacji nie stanowi ograniczenia analizy.

5 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 7

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3 i 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczania podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

5.1.1 Podpunkt a

Wnioskodawca w ramach etapu oszacowania liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w zakresie odsetka pacjentów z progresją do raka zaawansowanego i poszczególnych kryteriów zaawansowania przyjął wartości z zagranicznych źródeł epidemiologicznych. Nie doprecyzowano, w jakim stopniu oszacowana populacja odpowiada populacji polskiej. W związku z powyższym, zasadnym wydaje się przedstawienie szczegółowej oceny zgodności oszacowanej populacji docelowej z populacją polską.

5.1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Nie odnaleziono danych dotyczących polskich pacjentów z rakiem żołądka w określonych stanach klinicznych, które umożliwiłyby ocenę zgodności z populacją w przyjętych źródłach epidemiologicznych.

5.1.2 Podpunkt b

W analizie wpływu na budżet przyjęto założenia dot. udziałów poszczególnych schematów technologii opcjonalnych, tj. TRAS+FP oraz TRAS+CAPOX zgodnie z badaniem KEYNOTE-811. Powyższe założenia wymagają weryfikacji i testowania względem rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

5.1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dane dotyczące rodzaju chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z trastuzumabem w ramach programu lekowego (do 02.2023) i katalogu chemioterapii (od 03.2023) nie są udostępniane przez NFZ, w związku z czym precyzyjne oszacowanie struktury CHT dla technologii opcjonalnej nie jest możliwe.

Ogólne dane dotyczące stosowania chemioterapii u pacjentów z rakiem żołądka (ICD-10: C16) przedstawiono w „opracowaniu AOTMiT dotyczącym oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla paklitakselu w raku żołądka, poprzez umożliwienie stosowania przedmiotowej substancji w pierwszej linii leczenia” (OT.422.0.75.2024) – liczby pacjentów, u których w 2023 r. zastosowano substancje czynne wchodzące w skład schematów uwzględnionych w modelu (FP i CAPOX).

Tabela 12. Liczba pacjentów z rozliczoną substancją czynną u chorych z ICD-10: C16 w 2023 r. (dane NFZ przedstawione w OT.422.0.75.2024).

Substancja czynna	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C16
FLUOROURACILUM	471

Substancja czynna	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C16
CISPLATINUM	41
CAPECITABINUM	213
OXALIPLATINUM	525

Szczegółowe dane odn. skojarzeń, w jakich poszczególne substancje były stosowane, nie były dostępne. Ponadto, część substancji (np. fluorouracyl, oksaliplatyna) może być stosowana w innych wskazaniach, w tym na etapie leczenia wczesnego raka, co utrudnia odniesienie ww. struktury do populacji wnioskowanej. Niemniej jednak, dane NFZ wskazują, że schemat FP mogło otrzymać maksymalnie 41 pacjentów (minimum z liczby leczonych cisplatyną i fluorouracylem), a CAPOX – 213 osób (minimum z liczby leczonych oksaliplatyną i kapecytabiną). Przyjmując ww. liczebności, udział schematów FP i CAPOX wyniósłby odpowiednio 16% (FP) i 84% (CAPOX), co jest wysoce zgodne z udziałami CHT przyjętymi dla technologii opcjonalnej (odpowiednio 14% - FP i 86% - CAPOX). Jak jednak wspomniano, porównanie to jest obarczone licznymi ograniczeniami.

Warto jednocześnie zaznaczyć, że wybór schematu CHT dla technologii opcjonalnej nie ma istotnego znaczenia dla wyników AE i BIA - wartości ICUR oraz inkrementalny wpływ na budżet w dwóch wariantach skrajnych z założeniem odpowiednio 100% udziału FP i 100% udziału CAPOX, zmieniają się maksymalnie o [] względem wariantu podstawowego, nie wpływając na wnioski z analiz (zob. Tabela 13).

Tabela 13. Wpływ założenia udziałów technologii opcjonalnych na główne wyniki AE i BIA.

	AE: ICUR PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT	BIA: wpływ na budżet (Rok 1)	BIA: wpływ na budżet (Rok 2)
Wariant podstawowy (po aktualizacji cen i kosztów)	[]	[]	[]
Wariant skrajny (po aktualizacji cen i kosztów): 100% udziału TRAS+FP	[]	[]	[]
Wariant skrajny (po aktualizacji cen i kosztów): 100% udziału TRAS+CAPOX	[]	[]	[]

5.1.3 Podpunkt c

Liczebność populacji docelowej oszacowanej w analizie wpływu na budżet jest jednakowa dla roku 1 (07.2026–06.2027) oraz 2 (07.2027–06.2028) i wynosi po 273 pacjentów. Biorąc pod uwagę zmienność chorobowości w poprzednich latach (np. na przykładzie raportów KRN czy

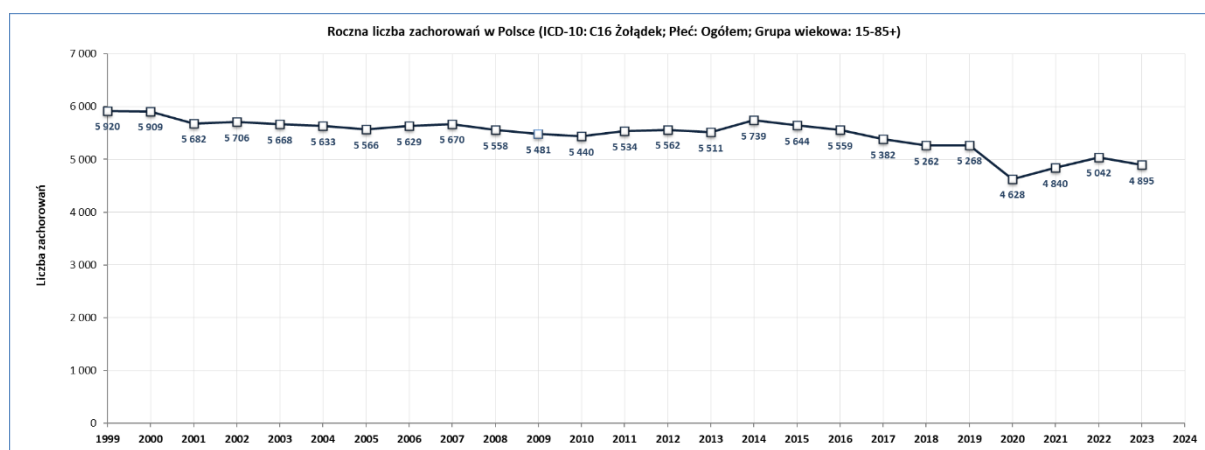
danych NFZ), zasadnym jest uzasadnienie i/lub korekta ww. założenia o jednakowej rocznej liczbie pacjentów w horyzoncie analizy.

5.1.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W BIA (str. 23-24) wskazano, że założenie stałej zachorowalności na GC/GEJ (ICD-10: C16) wynikało z braku jednoznacznego trendu wzrostu liczby zachorowań wg danych KRN.

Po zaktualizowaniu danych KRN za lata 1999-2023 (zob. Wykres 13), powyższe wnioski pozostają w mocy: w latach 2021-2022, po uprzednim spadku wykrywalności związanym z pandemią COVID-19, zaobserwowano umiarkowany wzrost liczby zachorowań, natomiast w 2023 r. liczba nowych przypadków GC/GEJ ponownie uległa zmniejszeniu.

Wykres 13. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) w latach 1999-2023 u osób dorosłych (powyżej 15 r.ż.) w Polsce, wg raportów KRN.



Liczba nowych zachorowań w ostatnim roku wyniosła 4,9 tys. i jest spójna z roczną liczbą zachorowań przyjętą w BIA (4,9 tys.).

6 Uwagi dotyczące źródeł informacji

6.1 Uwaga 8

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować: AE: KN811 CEM Report 2025.

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W załączniku do niniejszego pisma udostępniamy treść raportu technicznego do wykorzystanego modelu ekonomicznego (KN811 CEM Report 2025).

7 Prośby dotyczące analiz

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen komparatorów przyjętych w analizach, aktualnego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ oraz raporty KRN.

7.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Na prośbę Agencji zaktualizowano analizy: ekonomiczną i wpływu na budżet, uwzględniając obowiązującą od 30 października 2025 r. wysokość progu użyteczności kosztowej w wysokości 244 821 zł, jak również aktualne na dzień składania uzupełnień dane dotyczące kosztów leków i świadczeń. Ponadto, w związku z objęciem refundacją od 1 października 2025 r. produktu Enhertu (trastuzumab derukstekan) w leczeniu drugiej linii HER-2 dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ po uprzednim zastosowaniu trastuzumabu (zał. B.58 do MZ 18/12/2025), strukturę dalszego leczenia w modelu zmodyfikowano z uwzględnieniem trastuzumabu derukstekan.

Zaktualizowane źródła danych dla poszczególnych kategorii parametrów AE/BIA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zaktualizowane źródła danych wykorzystane w AE/BIA.

Kategoria zaktualizowanych parametrów AE / BIA	Źródło / referencja
Aktualne ceny urzędowe wnioskowanej technologii	MZ 18/12/2025. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Załącznik B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego. https://dzien-nikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/100/
Ceny jednostki (mg) leków stosowanych w chemioterapii	DGL 26/11/2025. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Kategoria zaktualizowanych parametrów AE / BIA	Źródło / referencja
	chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 . https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8856.html
Ceny jednostki (mg) leków stosowanych w programach lekowych	NFZ 03/09/2025. Raport refundacyjny- informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–sierpień 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8848.html UR NFZ 5/2025/V. Uchwała Nr 5/2025/V Rady NFZ z dnia 24-10-2025 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. Załącznik – tabela sprawozdawcza IV.3.2. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52025v,6724.html
Cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń SZP i AOS	AOTMiT WT.543.4.2025. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139). Opracowanie nr WT.543.4.2025. Data ukończenia 24.06.2025. AOTMiT 25/06/2025. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
Wycena punktowa świadczeń SZP z zakresu programów lekowych	Zarządzenie nr 93/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 27-11-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-932025dgl,7898.html Zarządzenie nr 87/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 31-10-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-872025dgl,7893.html
Wycena punktowa świadczeń SZP z zakresu chemioterapii	Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712025dgl,7882.html
Wycena punktowa świadczeń z zakresu AOS	Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22-07-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr602025dsoz,7873.html
Wysokość progu opłacalności	Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/

Zmodyfikowaną strukturę dalszych linii leczenia, po uwzględnieniu dostępnej od października 2025 r. w programie B.58 terapii trastuzumabem derukstekan, przedstawia Tabela 15. Tak jak w analizie podstawowej, odsetki leczonych poszczególnymi schematami zaczerpnięto z badania *KEYNOTE-811*, po czym przeskalowano je uwzględniając wyłącznie schematy refundowane w Polsce w rozważanej populacji. Dawkowanie trastuzumabu derukstekan (6,4 mg/kg co 3 tyg.) przyjęto zgodnie z opisem programu B.58 tj. na podst. ChPL Enhertu, a średni czas leczenia tym schematem – z badania *KEYNOTE-811*.

Tabela 15. Struktura dalszego leczenia dostosowana do warunków polskich – modyfikacja po uwzględnieniu objęcia refundacją trastuzumabu derukstekan.

Schemat leczenia	Odsetek leczonych	
	PEMBRO+TRAS+CHT	TRAS+CHT
Folinian wapnia + fluorouracyl + irynotekan	9,0%	9,3%
Docetaksel	4,9%	6,2%
Irynotekan	8,2%	13,8%
Niwolumab	Nierefundowany w HER2-dodatnim GC/GEJ w Polsce	
Paklitaksel	22,9%	24,6%
Ramucyrumab + paklitaksel	22,1%	33,9%
Trastuzumab	Nierefundowany w 2. linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego GC/GEJ w Polsce	
Trastuzumab derukstekan	19,6%	23,1%

W poniższej tabeli zestawiono wartości i źródła parametrów kosztowych modelu, po aktualizacji o wskazane źródła. Pozostałe parametry modelu nie zmieniły się względem pierwotnej analizy.

Tabela 16. Zestawienie parametrów modelu po aktualizacji kosztów i struktury dalszego leczenia – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt jednostkowy TRAS	1,893361 zł/mg	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025)
Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach CHT	cisplatyna: 0,628868 zł/mg 5-fluorouracyl: 0,013023 zł/mg oksaliplatyna: 0,447828 zł/mg kapecytabina: 0,002756 zł/mg	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	Folinian wapnia: 0,169459 zł/mg Fluorouracyl: 0,013023 zł/mg Irynotekan: 0,228847 zł/mg Docetaksel: 1,158693 zł/mg Paklitaksel: 0,392700 zł/mg	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025)
	Ramucyrumab: 11,91967 zł/mg Trastuzumab derukstekan: 44,07262 zł/mg	NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (średnia za okres 01-06.2025)
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z programu lekowego	910,17 zł	Wartość punktowa: Zał. 1 do NFZ 93/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z katalogu chemioterapii	729,30 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej	935,00 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem	7 741,80 zł / rok	Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	505,65 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS (poza okresem aktywnego leczenia systemowego)	23,25 zł	NFZ 60/2025/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.4.2025 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie progresji choroby	77,54 zł	Statystyki NFZ, NFZ 54/2025/DSM, zał. 1 do NFZ 60/2025/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.4.2025 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	PEMBRO+TRAS+CHT: 655,03 zł TRAS+CHT: 976,93 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025 Częstości i liczby zdarzeń oraz odsetek hospitalizowanych: KN811 CEM Report 2025

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty dalszego leczenia systemowego	PEMBRO+TRAS+CHT: 50 571,42 zł TRAS+CHT: 66 176,48 zł	Ceny leków: DGL 26/11/2025 (kat. CHT), NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (PL) Wartość punktowa świadczeń: Zał. 1 do NFZ 93/2025/DGL, Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL, Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025 Rozkład dalszej linii leczenia: KEYNOTE-811
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

Zaktualizowaną wersję modelu elektronicznego AE/BIA załączono do niniejszego pisma, natomiast najważniejsze wyniki zaktualizowanych analiz podsumowano poniżej.

Analiza podstawowa użyteczności i efektywności kosztów

Tabela 17. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Wyniki	PEMBRO+TRAS+CHT	TRAS+CHT	Różnica (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT)
Całkowite koszty	████████	118 474 zł	████████
Uzyskane LY	3,28	2,26	1,02
Uzyskane QALY	3,02	2,10	0,93
ICER [za LYG]		████████	
ICUR [za QALY]		████████	

Po aktualizacji kosztów i progu opłacalności, wartość ICUR w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi ██████ zł/QALY i znajduje się ██████ obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 244,8 tys. zł/QALY.

Tabela 18. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Wyniki	PEMBRO+TRAS+CHT	TRAS+CHT	Różnica (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT)
Całkowite koszty	607 719 zł	118 474 zł	489 245 zł
Uzyskane LY	3,28	2,26	1,02
Uzyskane QALY	3,02	2,10	0,93
ICER [za LYG]		481 239 zł/LYG	
ICUR [za QALY]		527 406 zł/QALY	

Tabela 19. Zestawienie oszacowań kosztów (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Kategoria	PEMBRO+TRAS+CHT	TRAS+CHT	PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT
Koszty lekowe, w tym:		14 343 zł	
Pembrolizumab (KEYTRUDA)		29 950 zł	
Trastuzumab	13 726 zł	11 130 zł	2 596 zł
Chemioterapia	2 535 zł	2 177 zł	359 zł
Koszty podania/wydania leków	15 889 zł	11 401 zł	4 489 zł
Koszty diagnostyki/monitorowania 1L	7 737 zł	5 244 zł	2 494 zł
Koszty leczenia po progresji choroby (PD)	2 689 zł	3 037 zł	-347 zł
Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS)	2 905 zł	1 722 zł	1 183 zł
Koszty leczenia AEs	655,03 zł	976,93 zł	-322 zł
Koszty leczenia kolejnych linii	48 155 zł	63 450 zł	-15 295 zł
Koszty opieki końca życia	18 341 zł	19 338 zł	-997 zł
Łączny koszt (z RSS)		118 474 zł	

Tabela 20. Zestawienie oszacowań kosztów (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Kategoria	PEMBRO+TRAS+CHT	TRAS+CHT	PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT
Koszty lekowe, w tym:	511 347 zł	13 306 zł	498 041 zł
Pembrolizumab (KEYTRUDA)	495 086 zł	0 zł	495 086 zł
Trastuzumab	13 726 zł	11 130 zł	2 596 zł
Chemioterapia	2 535 zł	2 177 zł	359 zł
Koszty podania/wydania leków	15 889 zł	11 401 zł	4 489 zł
Koszty diagnostyki/monitorowania 1L	7 737 zł	5 244 zł	2 494 zł
Koszty leczenia po progresji choroby (PD)	2 689 zł	3 037 zł	-347 zł
Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS)	2 905 zł	1 722 zł	1 183 zł
Koszty leczenia AEs	655,03 zł	976,93 zł	-322 zł
Koszty leczenia kolejnych linii	48 155 zł	63 450 zł	-15 295 zł
Koszty opieki końca życia	18 341 zł	19 338 zł	-997 zł
Łączny koszt (bez RSS)	607 719 zł	118 474 zł	489 245 zł

Tabela 21. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA (przy progu opłacalności 244 821 zł/QALY) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Produkt leczniczy	Progowa CZN	Progowa UCZ	Progowa CH	Progowa CHB
KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji				

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Obliczona progowa CHB produktu Keytruda jest o [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Statystyki wyników PSA analizy inkrementalnej kosztów-użyteczności z uwzględnieniem RSS przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22. Statystyki rozkładu kosztów (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.

Parametr	Koszt (95% CI) – PEMBRO+TRAS+CHT	Koszt (95% CI) – TRAS+CHT	Inkrementalny koszt
Koszty całkowite	[REDACTED]	118 631 (109 087; 129 361)	[REDACTED]
Koszty lekowe	[REDACTED]	13 234 (9 496; 16 785)	[REDACTED]
Koszty podania/wydania leków	15 954 (13 207; 18 835)	11 426 (9 299; 13 850)	4 529
Koszty diagnostyki/monitorowania 1L	7 734 (6 123; 9 282)	5 284 (4 223; 6 597)	2 450
Koszty leczenia po progresji choroby (PD)	3 045 (1 365; 6 111)	3 186 (1 701; 5 339)	-141
Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS)	2 825 (2 152; 3 601)	1 693 (1 305; 2 118)	1 132
Koszty leczenia AEs	656 (418; 960)	975 (666; 1 392)	-319
Koszty leczenia kolejnych linii	48 131 (43 164; 53 434)	63 442 (55 937; 71 553)	-15 311
Koszty opieki końca życia	18 367 (15 118; 22 177)	19 392 (15 931; 23 603)	-1 024

Tabela 23. Statystyki rozkładu efektów (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.

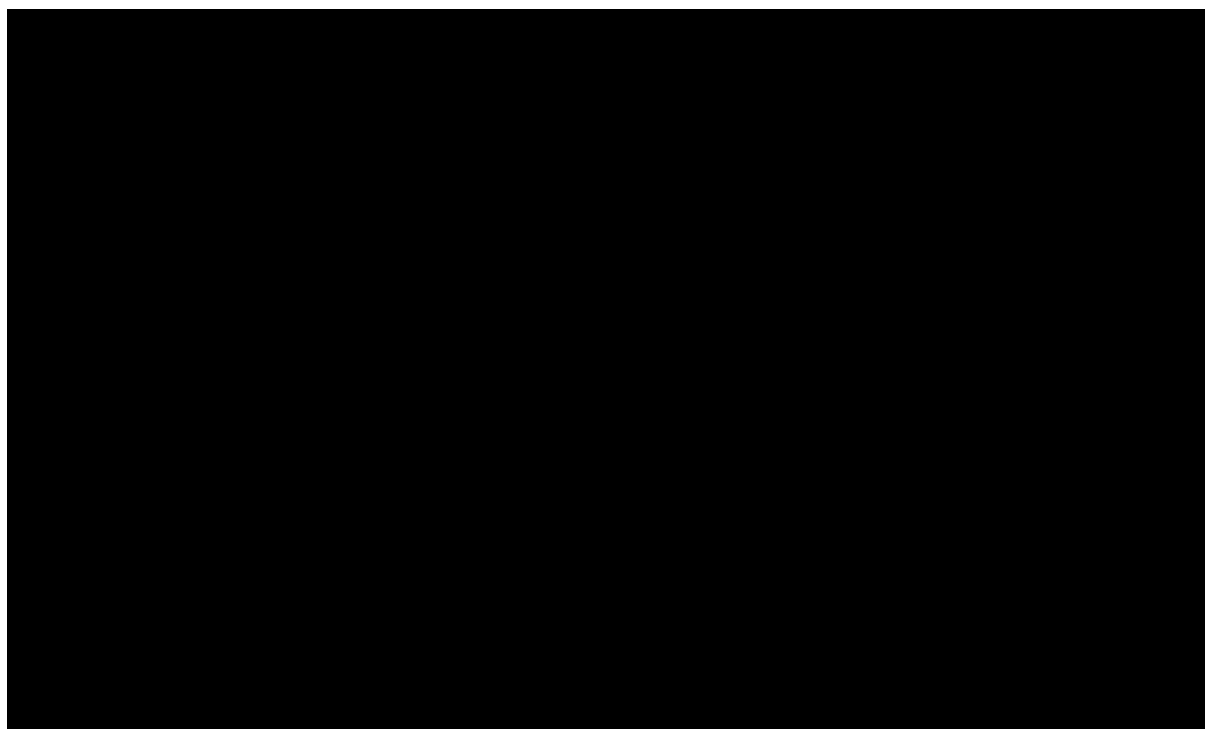
Parametr	Efekt (95% CI) – PEMBRO+TRAS+CHT	Efekt (95% CI) – TRAS+CHT	Inkrementalny efekt
Lata życia - łącznie, w tym:	3,35 (2,64; 4,27)	2,31 (1,93; 2,89)	1,04 (0,09; 2,08)
lata życia wolne od progresji choroby (PFS)	2,54 (1,96; 3,30)	1,48 (1,17; 1,86)	1,07
lata życia po progresji choroby (PD)	0,81 (0,38; 1,67)	0,83 (0,46; 1,43)	-0,03
QALY - łącznie, w tym:	3,08 (2,45; 3,87)	2,13 (1,79; 2,62)	0,94 (0,11; 1,86)
utrata QALY związana z AEs	-0,01 (-0,01; -0,01)	-0,01 (-0,01; 0,00)	0,00
utrata QALY związana z wiekiem	-0,06 (-0,13; -0,02)	-0,02 (-0,05; -0,01)	-0,04
QALY w okresie po progresji choroby (PD)	0,73 (0,34; 1,53)	0,75 (0,42; 1,30)	-0,03
QALY w okresie wolnym od progresji choroby (PFS)	2,42 (1,86; 3,13)	1,40 (1,11; 1,77)	1,01

Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco (różnica 1,5%) od analizy podstawowej (zob. Tabela 24).

Tabela 24. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.

Analiza	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt (QALY)	ICUR
Podstawowa (deterministyczna)	■	0,93	■
Probabilistyczna (uśrednione wyniki 1 000 iteracji PSA)	■	0,94	■
% różnica względem analizy podstawowej	0,3%	1,8%	-1,5%

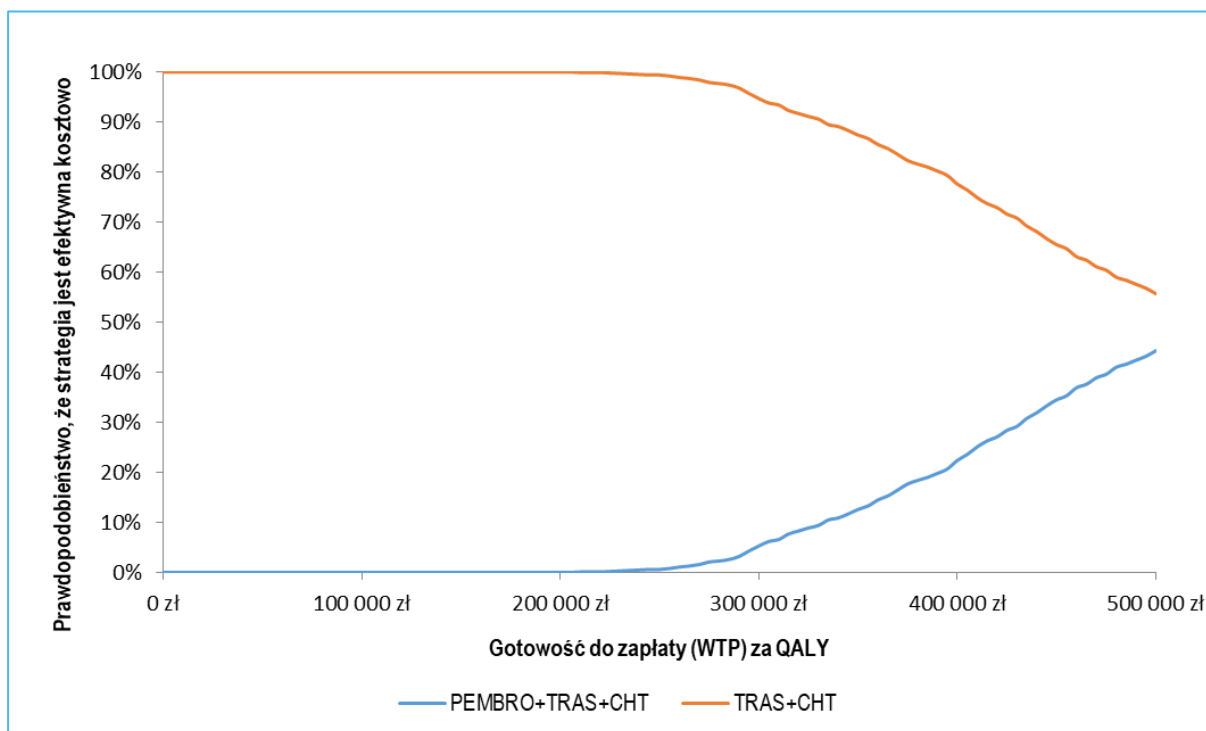
Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.



W zaktualizowanej analizie z uwzględnieniem RSS **prawdopodobieństwo, że pembrolizumab** w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią **jest strategią efektywną kosztowo** względem terapii trastuzumabem i CHT, wynosi ■ przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł).

Wyniki zaktualizowanej PSA bez uwzględnienia RSS nie odbiegały znacząco od przedstawionych w pierwotnej analizie - prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem terapii trastuzumabem i CHT przy ustawowym progu opłacalności, wynosi 0,6% (zob. Wykres 15).

Wykres 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana PSA.



Scenariuszowa analiza wrażliwości użyteczności kosztów

Tabela 25. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT, z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana AW.

Wariant	Koszty - PEMBRO+TRA S+CHT	w tym koszt ref. KEY- TRUDA	Koszty - TRAS+CHT	QALY - PEMBRO+ TRAS+CHT	QALY - TRAS+CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Analiza podstawowa			118 474 zł	3,02	2,10		0,93		1	
Brak dyskontowania			125 407 zł	3,66	2,35		1,32			
Dawkowanie PEMBRO w schema- cie co 6 tyg.			118 474 zł	3,02	2,10		0,93			
Brak uwzgl. kosztów dalszego le- czenia systemowego			55 024 zł	3,02	2,10		0,93			
Horyzont analizy: 10 lat			117 905 zł	2,54	1,98		0,57			
Użyteczności – czas do zgonu			118 474 zł	3,03	2,10		0,93			
Użyteczności – brak korekty o uży- teczność związaną z wiekiem			118 474 zł	3,08	2,11		0,97			
Użyteczności – badanie KEYNOTE- 811 (europejski zestaw norm uży- teczności)			118 474 zł	2,60	1,80		0,81			
Czas trwania leczenia (ToT) – krzywe KM + model wykładniczy			119 112 zł	3,02	2,10		0,93			
Czas trwania leczenia (ToT) – mo- del parametryczny Weibulla			118 481 zł	3,02	2,10		0,93			
Czas trwania leczenia (ToT) – mo- del parametryczny wykładniczy			118 474 zł	3,02	2,10		0,93			
Czas trwania CHT – max 6 cykli			116 739 zł	3,02	2,10		0,93			
Alternatywna krzywa OS dla PEMBRO+TRAS+CHT			118 474 zł	3,07	2,10		0,98			
Alternatywne krzywe OS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (modele <i>spline</i> , wariant 1)			118 707 zł	3,31	2,27		1,04			
Alternatywne krzywe OS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (modele <i>spline</i> , wariant 2)			118 478 zł	2,82	2,18		0,64			

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego
zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia
żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wariant	Koszty - PEMBRO+TRA S+CHT	w tym koszt ref. KEY- TRUDA	Koszty - TRAS+CHT	QALY - PEMBRO+ TRAS+CHT	QALY - TRAS+CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Alternatywne krzywe OS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (standardowe modele parametryczne)			118 370 zł	2,63	2,00		0,62			
Alternatywne krzywe PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (modele <i>spline</i>)			118 832 zł	3,02	2,09		0,93			
Alternatywne krzywe PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (standardowe modele parametryczne)			119 283 zł	3,00	2,08		0,92			
Alternatywne krzywe OS i PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT			118 683 zł	3,07	1,83		1,24			
Uwzględnienie zanikania skuteczności leku (<i>treatment waning</i>)			118 474 zł	2,78	2,10		0,69			

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	13 292 024 zł	25 934 122 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Po aktualizacji analizy, prognozowany inkrementalny wpływ na budżet objęcia refundacją produktu KEYTRUDA wynosi kolejno [REDAKTED] rocznie w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

W ramach aktualizacji analiz nie modyfikowano liczebności populacji docelowej, udziałów oraz ceny wnioskowanej technologii, w związku z czym prognozowane wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu, jak również oszacowania zużytych zasobów związanych z terapią pembrolizumabem, nie zmieniły się względem pierwotnej analizy.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	13 292 024 zł	25 934 122 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Analiza wpływu na budżet – warianty skrajne

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant minimalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	13 292 024 zł	25 934 122 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant minimalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	13 292 024 zł	25 934 122 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant maksymalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	13 292 024 zł	25 934 122 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant maksymalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	13 292 024 zł	25 934 122 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy		
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)		

Analiza wpływu na budżet – analiza wrażliwości

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS – zaktualizowana AW.

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy				
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.				
AW 2: udział schematu CHT: 5-FU/CIS-100%				
AW 3: udział schematu CHT: CAP/OXA-100%				
AW 4: ograniczenie czasu leczenia CHT do 6 cykli				
AW 5: spadek liczby zachorowań na raka żołądka				
AW 6: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka				
AW 7: % z rakiem gruczołowym- min				

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
AW 8: % z rakiem gruczołowym- max				
AW 9: % otrzymujący leczenie systemowe – min				
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe- max				
AW 11: % z rakiem HER2-dodatnim- min				
AW 12: % z rakiem HER2-dodatnim- max				
AW 13: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 - min				
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 - max				
AW 15: liczebność populacji na podstawie historycznego stosowania TRAS w programie B.58				
AW 16: krzywa czasu leczenia- model Weibulla				
AW 17: krzywa czasu leczenia- model wykładniczy				
AW 18: krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza				
AW 19: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii				

Zaktualizowane wyniki pozostałych analiz (jednokierunkowej AW w CUA i scenariuszowej AW bez RSS w CUA i BIA) są możliwe do przeliczenia w wersji elektronicznej modelu, załączonej do niniejszego pisma. Wnioski z ww. analiz nie zmieniły się znacząco w porównaniu z pierwotną analizą.

Piśmiennictwo

- Al Sayah 2025** Al Sayah F, Jin X, Short H, McClure NS, Ohinmaa A, Johnson JA. A Systematic Literature Review of Important and Meaningful Differences in the EQ-5D Index and Visual Analog Scale Scores. *Value In Health*, 28, 3, March 2025, 460-476, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.11.006>.
- Cheng 2024** Cheng LL, Chen LA, Cheng JY, Herdman M, Luo N. Systematic review reveals that EQ-5D minimally important differences vary with treatment type and may decrease with increasing baseline score. *Journal of Clinical Epidemiology*, 174 (2024), 111487. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111487>.
- Clarke 2024** Clarke NA, Braverman J, Worthy G, Shaw JW, Bennett B, Dhanda D, Cocks K. A Review of Meaningful Change Thresholds for EORTC QLQ-C30 and FACT-G Within Oncology. *Value Health*. 2024 Apr;27(4):458-468. doi: 10.1016/j.jval.2023.12.012. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38191023.
- EORTC 2001** EORTC QLQ-C30 Scoring Manual.
Dostęp on-line pod adresem: <http://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 12.12.2025
- EPAR Keytruda 2023** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0133. 20 July 2023 EMA/359366/2023. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0133-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 12.12.2025 r.
- Janjigian 2021** Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, Barajas O, Bai Y, Shen L, Tang Y, Wyrwicz LS, Xu J, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Li L, Shah S, Bhagia P, Chung HC. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021; 600(7890):727-730. DOI:10.1038/s41586-021-04161-3
- Janjigian 2023** Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023; 402(10418):2197-2208. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02033-0
- Janjigian 2024** Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yañez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin S, Van Cutsem E, Tabernero J, Luo S, Mahave M, Tang Y, Lowery M, Monteiro MMF, Xu L, Shih CS, Sharan KP, Bhagia P, Rha SY. Pembrolizumab in HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2024; 391(14):1360-1362. DOI:10.1056/NEJMc2408121
- Janjigian 2024a** Janjigian YY, Kawazoe A, Xu J, Lonardi S, Metges J-P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Lowery MA, Valderrama A, Guan Y, Li K, Shih C-S, Rha SY. Health-related quality of life (HRQOL) with pembrolizumab (pembro) plus trastuzumab (tras) and chemotherapy (chemo) in first-line HER2-positive (HER2+) advanced gastric cancer: KEYNOTE-811 trial results. *J Clin Oncol* 2024; 42(3)
- Janjigian 2025** Janjigian YY, Kawazoe A, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Lowery MA, Valderrama A, Guan Y, Li K, Shih CS, Rha SY. Pembrolizumab with

- trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive advanced gastric cancer: health-related quality-of-life analysis from the randomized KEYNOTE-811 trial. *ESMO Open*. 2025 Oct;10(10):105542. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105542. Epub 2025 Sep 30. PMID: 41033280; PMCID: PMC12514504.
- Koller 2022** Koller M, Musoro JZ, Tomaszewski K, Coens C, King MT, Sprangers MAG, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A. Minimally important differences of EORTC QLQ-C30 scales in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma – Interpretation guidance derived from two randomized EORTC trials. *Lung Cancer*, 167, 2022, 65-72, ISSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.018>.
- Liang 2025** Liang Y. et al., Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Plus Trastuzumab and Chemotherapy Versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment of HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in China. *Cancer Med*. 2025 Nov;14(22):e71379. doi: 10.1002/cam4.71379
- McHorney 2020** McHorney CA, Cha E, Becker CC. PG137. THRESHOLDS FOR MEANINGFUL CHANGE FOR THE EQ-5D VAS AND EORTC QLQ-C30 PHYSICAL AND ROLE FUNCTIONING SCALE IN GASTROINTESTINAL-RELATED CANCERS. Prepared for Virtual ISPOR 2020, May 18–20, 2020.
- Musoro 2019** Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, King MT, Cocks K, Sprangers MA, Groenvold M, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A; EORTC Breast and Quality of Life Groups. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Jun 4;3(3):pkz037. doi: 10.1093/jncics/pkz037. PMID: 32328553; PMCID: PMC7050000.
- Musoro 2020** Musoro JZ, Sodergren SC, Coens C, Pochesci A, Terada M, King MT, Sprangers MAG, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A; EORTC Quality of Life, Gastro-intestinal Groups. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy. *Colorectal Dis*. 2020 Dec;22(12):2278-2287. doi: 10.1111/codi.15295. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32767619.
- Musoro 2023** Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, Brandberg Y, Groenvold M, Flechtner HH, Cocks K, Velikova G, Dirven L, Greimel E, Singer S, Pogoda K, Gamper EM, Sodergren SC, Eggermont A, Koller M, Reijneveld JC, Taphoorn MJB, King MT, Bottomley A; EORTC Melanoma, Breast, Head and Neck, Genito-urinary, Gynecological, Gastro-intestinal, Brain, Lung and Quality of Life Groups. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. *Eur J Cancer*. 2023 Jul;188:171-182. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.027. Epub 2023 May 7. PMID: 37257278.
- NCCN 3.2025 GC** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 3.2025 — August 22, 2025
- NCCN 3.2025 GEJC Poland** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Poland. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3.2025 — August 1, 2025
- NCCN 4.2025 GEJC** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2025 — August 22, 2025
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.
- You 2025** You C. et al., Cost-effectiveness of sequential treatment strategies involving first-line pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for unresectable metastatic HER2-positive

gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2025 Sep 28;17:1–16. DOI: 10.1177/17588359251378294