

# Analiza Kliniczna

## KEYTRUDA<sup>®</sup> (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  $\geq 1$

## Wykonawca

---

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

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o. o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 sierpnia 2025 r.

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  $\geq 1$

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	11
ANALIZA KLINICZNA .....	23
1 Cel opracowania.....	24
2 Metodyka .....	24
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	24
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	25
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	25
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	26
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	28
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	28
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	28
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	29
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	29
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	29
2.5 Analiza statystyczna.....	30
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	31
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
5 Pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia vs trastuzumab + chemioterapia + placebo – badanie z randomizacją <i>KEYNOTE-811</i> .....	37
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	37
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	58
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	63
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	69
5.3.1 Zużycie leku.....	75
5.3.2 Kolejne linie leczenia .....	77
5.4 Skuteczność kliniczna.....	77

5.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	80
5.4.1.1	Analiza w podgrupach.....	83
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	95
5.4.2.1	Analiza w podgrupach.....	98
5.4.3	Odpowiedź na leczenie .....	107
5.4.3.1	Analiza w podgrupach.....	116
5.4.4	HRQoL .....	117
5.4.5	Q-TWiST .....	122
5.5	Bezpieczeństwo .....	125
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych .....	126
5.5.2	Poszczególne TRAEs .....	128
5.5.3	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania .....	131
5.5.4	Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji ..	135
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	151
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	161
8	Badania w toku.....	163
9	Wyniki .....	164
10	Dyskusja .....	176
11	Ograniczenia .....	178
12	Wnioski końcowe .....	180
13	Załączniki.....	181
13.1	Dodatkowe wyniki badania <i>KEYNOTE-811</i> .....	181
13.2	Ocena ROB2 badania <i>KEYNOTE-811</i> .....	184
13.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	188
13.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) .....	188
13.3.2	Skala Jadad.....	193
13.3.3	Skala NICE .....	193
13.3.4	Skala NOS.....	194
13.3.5	Skala AMSTAR 2 .....	199
13.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą .....	206
13.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	208

---

13.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	208
13.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	211
13.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	211
13.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	215
13.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	216
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	242
	Spis Tabel.....	243
	Spis Wykresów.....	247
	Piśmiennictwo .....	248

## Wykaz skrótów

ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special interest</i> )
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Nuetrophile Count</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Tromboplastine Time</i> )
ASC	<i>American Cancer Society</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i> )
bd.	Brak danych
BICR	Niezależna zaślepią komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> )
BID	Dwa razy na dobę
BSA	Powierzchnia ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i> )
CAPOX	Oksaliplatylna i.v. w dawce 130 mg/m <sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu <sup>3</sup> + kapecytyna p.o. w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu
cHL	Klasyczny chłoniak Hodgkina
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i> )
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i> )
CRC	Rak jelita grubego (z ang. <i>Colorectal Cancer</i> )
CRT	Chemioradioterapia
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTH	Chemioterapie
DCO	Data odcięcia danych
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i> )
DPD	Dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (z ang. <i>Dihydropyrimidine Dehydrogenase</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</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

ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC-QLQ	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Unia Europejska
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i> )
GC	Rak żołądka (z ang. <i>Gastric Cancer</i> )
GEJ	Połączenie żołądkowo-przełykowego (z ang. <i>Gastro-Oesophageal Junction</i> )
GGN	Górna granica normy
GGTP	Gamma-glutamylotransferaza, $\gamma$ -Glutamylotranspeptydaza, gamma-glutamylotranspeptydaza, $\gamma$ -glutamylotransferaza, GGT, $\gamma$ -GTP (z ang. <i>Gamma-Glutamyltransferase</i> )
GHS	Ogólna jakość zdrowia (z ang. <i>General Heath Status</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HNSCC	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICI	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoints Inhibitors</i> )
IHC	Metoda immunohistochemiczna (z ang. <i>Immunohistochemistry</i> )
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IS	Istotne statystycznie
ISH	Hybrydyzacja <i>in situ</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )

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  $\geq$  1

<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
<b>MMAT</b>	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
<b>MRI</b>	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
<b>mRNA</b>	Informacyjny RNA
<b>MSI</b>	Metoda Spektrometrii Mas
<b>MUGA</b>	Nieinwazyjny test medycyny nuklearnej stosowany do badania komór (dolnych komór) serca, wykorzystujący promienie gamma i znacznik radioaktywny do stworzenia komputerowego obrazu bicia serca (z ang. <i>Multiple Gated Acquisition Scan</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NA</b>	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuc
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NIH</b>	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NO</b>	Nie osiągnięto
<b>NOS</b>	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>OR</b>	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>p.p.</b>	Punkt procentowy
<b>PBO</b>	Placebo
<b>PCR</b>	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
<b>PEMBRO</b>	Pembrolizumab
<b>per</b>	Percentyl
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PICO</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )

**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  $\geq 1$

PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe oraz rodzaj badania (z ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design)
PLT	Płytki krwi
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i> )
PS	Przegląd systematyczny
QT	Fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T; Odstęp QT jest to odległość (czas) od początku załamka Q, czyli początku zespołu QRS, do końca załamka T
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCC	Rak nerkowokomórkowy (z ang. <i>Renal Cell Carcinoma</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
REL	Średni czas przeżycia od progresji choroby do zgonu
RNA	Kwas rybonukleinowy
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i> )
ROBINS	Risk Of Bias In Non-randomized Studies
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTG	Rentgen
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SARS	Ciężki ostry zespół oddechowy (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TK	Tomografia komputerowa
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple-Negative Breast Cancer</i> )
TOX	Średni czas z toksycznością
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TRS	Trastuzumab
TTD	Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )

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  $\geq$  1

---

<b>VEGFR</b>	Receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i> )
<b>WZW</b>	Wirusowe zapalenie wątroby

**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  $\geq$  1

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przetykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1, w ramach programu lekowego.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane

Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - wiek 18 lat i powyżej;
  - histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przetykowo-żołądkowego;
  - udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*)  $\geq$ 1;
  - udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+ / w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ / w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
  - wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia [stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie]);
  - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
  - stan sprawności 0-1 według skali ECOG.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny;

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo);
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
  - przeżycie całkowite (OS);
  - przeżycie wolne od progresji (PFS);
  - odpowiedź kliniczna (ORR);
  - jakość życia;
  - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

Do raportu włączono 2 przeglądy systematyczne: *Fei 2023* i *Leone 2024*, potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

W dużej mierze bazowały one na próbie *KEYNOTE-811*. Ogółem wykazano, że w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego terapia skojarzona ICI+CTH jest skuteczniejsza niż sama chemioterapia, w tym dotyczy to także wyników pembrolizumabu w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 w ocenie OS, PFS i ORR.

Pembrolizumab + chemioterapia	vs	trastuzumab + chemioterapia + placebo	– badanie z randomizacją KEYNOTE-811
-------------------------------	----	---------------------------------------	--------------------------------------

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego – badanie *KEYNOTE-811* (NCT03615326). Jest to wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Jakość badania oceniono na bardzo wysoką.

Leczenie podstawowe stosowane przez wszystkich włączonych pacjentów (trastuzumab + chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny) jest standardowym leczeniem udostępnianym polskim pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym gruczolowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2. W związku z tym, grupa interwencji (pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia) opisywana jest jako: PEMBRO+SoC, a grupa kontrolna (placebo + trastuzumab + chemioterapia) jako: PBO+SoC.

Do badania *KEYNOTE-811* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby u wszystkich włączanych pacjentów, za pomocą odpowiednich testów oznaczony został status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS  $\geq$  1] vs ujemny [CPS < 1]) – był to jeden z czynników stratyfikacyjnych wykorzystywanych w procesie randomizacji. Natomiast, populacja docelowa niniejszego raportu (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Tak zdefiniowana podgrupa została wyodrębniona z populacji ogólnej badania już na etapie randomizacji. Jej liczebność wyniosła 594 osoby (85% populacji ogólnej), przy czym grupa interwencji liczyła 298 pacjentów, a grupa kontrolna: 296 chorych. W związku powyższym, w dalszej części rozdziału prezentowano dane dotyczące zarówno populacji ogólnej badania *KEYNOTE-811*, jak i subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), jeśli były dostępne.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata. W

populacji ITT było to 62 lata dla grupy PEMBRO+SoC oraz 63 lata dla grupy PBO+SoC. Około dwie trzecie analizowanej populacji, stanowiły osoby z guzem pierwotnie zlokalizowanym w żołądku (subpopulacja pacjentów z CPS  $\geq$  1: 67,4% w grupie PEMBRO+SoC vs 66,6% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 69% vs 65%); u pozostałych pacjentów pierwotną lokalizacją nowotworu było połączenie żołądkowo-przełykowe. Ponad 97% pacjentów włączonych do badania miało chorobę w stadium przerzutowym. W subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq$  1 od 0 do 2 przerzutów odnotowano u 50,0% chorych z grupy interwencji oraz u 58,1% z grupy kontrolnej. Natomiast, w populacji ITT było to odpowiednio 51% vs 57% chorych. Wśród ocenianych pacjentów, najczęściej występował rak typu jelitowego (subpopulacja pacjentów z CPS  $\geq$  1: 56,7% w grupie PEMBRO+SoC vs 53,4% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 57% vs 54%), raka żołądka typu rozlanego stwierdzono u kilkunastu procent chorych (subpopulacja pacjentów z CPS  $\geq$  1: 18,8% vs 16,6%; populacja ITT: 19% vs 15%), u pozostałych pacjentów obecny był rak typu pośredniego/mieszanego lub jego typ był nieznan.

#### Skuteczność kliniczna

W badaniu oceniano dwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniano ponadto inne parametry dotyczące odpowiedzi na stosowane leczenie, w tym czas trwania odpowiedzi (DoR), odsetek kontroli choroby (DCR) czy odsetki pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź:

odpowiedź częściową, odpowiedź całkowitą lub chorobę stabilną.

Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie trzech analiz *interim* oraz analizy końcowej. W pierwszej analizie śródkresowej oceniano wyłącznie odpowiedź na leczenie, a analizę przeżycia prowadzono dopiero od drugiej analizy *interim*. Wyniki wszystkich wymienionych analiz odnaleziono w dostępnych źródłach danych. Pierwsza analiza *interim* została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Dla pierwszych 264 włączonych pacjentów, których uwzględniono w tej analizie skuteczności (*efficacy population*) mediana okresu obserwacji była równa 12,0 miesiąca (zakres: 8,5-19,4). Kolejne analizy zostały przeprowadzone po randomizacji ostatniego pacjenta. W populacji ITT (698 osób) mediany okresu obserwacji wyniosły kolejno:

- 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3) – druga analiza *interim* [DCO 25.05.2022],
- 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4) – trzecia analiza *interim* [DCO 29.03.2023],
- 50,2 mies. (zakres: 31,1-64,4) – analiza końcowa [DCO 20.03.2024].

Liczebność grup uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej wyniosła:

- populacja ITT: 350 chorych z grupy PEMBRO+SoC oraz 348 pacjentów z grupy PBO+SoC,
- subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): 298 chorych z grupy interwencji oraz 296 pacjentów z grupy kontrolnej.

### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): dla daty 25 maja 2022 r. (druga analiza *interim*), mediany

PFS wyniosły 10,8 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC oraz 7,2 miesiąca dla grupy PBO+SoC. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie było istotnie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: **HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), p = 0,0001**. W kolejnych analizach, mediany PFS utrzymywały się na zbliżonym poziomie (około 10,9 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC oraz 7,3 miesiąca dla grupy PBO+SoC), nadal obserwowano znamienne przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PFS, wartości hazardu względnego wyniosły kolejno: **HR = 0,71 (95% CI: 0,59; 0,86)** dla trzeciej analizy *interim* i **HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87)** dla analizy końcowej.

W analizie końcowej, odnotowano, że prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia (progresji lub zgonu) w czasie było wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: 12-miesięczne PFS zostało oszacowane na 46% dla grupy PEMBRO+SoC i 33% dla grupy PBO+SoC, 24-mies. PFS – na odpowiednio: 24% vs 14%, a 36-mies. PFS na: 19% vs 11%.

We wszystkich analizowanych podgrupach, podobnie jak w całej grupie chorych z CPS  $\geq$  1, kierunek efektu spójnie wskazywał na przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem w odniesieniu do PFS. Obserwowane różnice były istotne statystycznie dla następujących podgrup.

- pacjenci < 65 roku życia: HR = 0,64 (0,50; 0,83),
- pacjentki płci żeńskiej: HR = 0,52 (95% CI: 0,33; 0,82),
- pacjenci płci męskiej: HR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93),
- osoby rasy innej niż azjatycka: HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,79),

- osoby z Europy Zachodniej, Izraela, Ameryki Płn. lub Australii: HR = 0,69 (95% CI:0,50; 0,97),
- osoby pochodzące z reszty świata: HR = 0,56 (95% CI:0,41; 0,78),
- chorzy z nie-wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w guzie: HR = 0,67 (95% CI:0,55; 0,82),
- pacjenci ze stanem sprawności równym 0 według ECOG: HR = 0,66 (95% CI:0,48; 0,90),
- chorzy ze stanem sprawności 1 według ECOG: HR = 0,73 (95% CI:0,57; 0,94),
- pacjenci z rakiem zlokalizowanym pierwotnie w żołądku: HR = 0,68 (95% CI:0,54; 0,87),
- chorzy z rakiem o typie jelitowym: HR = 0,70 (95% CI:0,53; 0,91),
- pacjenci z wymiarami guza powyżej mediany: HR = 0,68 (95% CI:0,52; 0,90),
- chorzy z wymiarami guza poniżej mediany: HR = 0,69 (95% CI:0,52; 0,92),
- pacjenci z 2 lub mniej przerzutami: HR = 0,68 (95% CI:0,52; 0,89),
- pacjenci z co najmniej 3 lokalizacjami przerzutów: HR = 0,70 (95% CI:0,53; 0,93),
- osoby, które nie przeżyły gastrektomii lub ezofagektomii: HR = 0,69 (95% CI:0,56; 0,85),
- chorzy stosujący schemat CAPOX: HR = 0,69 (95% CI:0,56; 0,85).

Populacja ITT: w drugiej analizie *interim* (DCO 25.05.2022) uzyskano następujące wyniki: w grupie PEMBRO+SoC mediana PFS była równa 10,0 miesiąca, a w grupie PBO+SoC: 8,1 miesiąca. W tej analizie wykazana została przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PFS, **HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87)**, **p = 0,0002**. W kolejnych analizach obserwowano zbliżone wyniki: mediana PFS była dłuższa

w grupie PEMBRO+SoC (10,0 miesiąca) niż w grupie PBO+SoC (8,1 miesiąca), wartości hazardu względnego wyniosły kolejno **HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)** dla trzeciej analizy *interim* oraz **HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)** dla analizy końcowej.

Dodatkowo, na etapie trzeciej analizy *interim* (DCO 29.03.2023) wykonano analizę wrażliwości PFS, w której obserwację pacjentów, u których w trakcie badania wykonano operację z intencją wyleczenia ucinano w momencie ostatniego badania obrazowego wykonanego przed operacją. Wyniki tej analizy były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, wartość hazardu względnego (HR) dla porównania PEMBRO+SoC vs PBO+SoC wyniosła **0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)**.

W analizie końcowej, prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia przez co najmniej 36 miesięcy oszacowano na 18% dla grupy interwencji (PEMBRO+SoC) oraz na 11% dla grupy kontrolnej (PBO+SoC).

W analizie podgrup odnotowano następujące wyniki (druga i trzecia analiza *interim* oraz analiza końcowa): jedynie wśród pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1) nie zaobserwowano korzyści w zakresie PFS po dodaniu pembrolizumabu do leczenia standardowego, we wszystkich pozostałych podgrupach uwzględnionych w analizie, przeżycie wolne od progresji choroby było dłuższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, w części przypadków obserwowane różnice były istotne statystycznie.

#### **Przeżycie całkowite (OS).**

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1): na etapie drugiej analizy *interim* odnotowano, że mediana OS

była dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (20,5 vs 15,6 miesiąca), a obserwowana różnica na korzyść PEMBRO+SoC była istotna statystycznie, **HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98), p = 0,0143**. W kolejnych analizach utrzymywała się znamienna przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem: w drugiej analizie *interim* mediany OS wyniosły odpowiednio 20,0 vs 15,7 miesiąca: **HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)**. Do czasu analizy końcowej zgonu wystąpiły u 76% osób z grupy interwencji oraz 82% chorych z grupy kontrolnej, mediana przeżycia całkowitego była równa 20,1 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 15,7 miesiąca dla grupy PBO+SoC: **HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95), p = 0,006**.

Na etapie analizy końcowej, prawdopodobieństwo przeżycia w czasie było o kilka punktów procentowych większe dla grupy interwencji niż dla grupy kontrolnej: 12-miesięczne OS oszacowano na 69% dla grupy PEMBRO+SoC vs 61% dla grupy PBO+SoC, 24-mies. OS: 43% vs 35%, a 36-mies. OS: 29% vs 23%.

Populacja ITT: na etapie drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022), mediana OS w grupie PEMBRO+SoC była dłuższa niż w grupie kontrolnej (20,0 vs 16,9 miesiąca), jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie, HR = 0,87 (95% CI: 0,72; 1,06), p = 0,084. W kolejnej analizie, uwzględniającej blisko o rok dłuższy okres obserwacji (DCO 29.03.2023) również nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem; mediany OS również były równe 20,0 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 16,8 miesiąca dla grupy PBO+SoC, wartość HR wyniosła 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01). Jednak ze względu na obserwowaną ewolucję danych, niezależny komitet monitorujący dane rekomendował kontynuowanie badania bez zmian. Do czasu analizy końcowej (DCO

20.03.2024) zgon odnotowano u 76% chorych leczonych PEMBRO+SoC oraz 83% pacjentów otrzymujących PBO+SoC, mediany OS były równe odpowiednio 20,0 oraz 16,8 miesiąca. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie przewagę PEMBRO+SoC nad komparatorem w odniesieniu do OS, **HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,94), p=0,004**.

W analizie końcowej, prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 36 miesięcy oszacowano 28% dla grupy interwencji (PEMBRO+SoC) oraz na 23% dla grupy kontrolnej (PBO+SoC).

Wyniki analizy OS w podgrupach (druga analiza *interim*, analiza końcowa) były spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji ITT: w większości przypadków, kierunek efektu wskazywał na dłuższe przeżycie całkowite w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. W analizie końcowej, brak korzystnego efektu z dodania pembrolizumabu do terapii standardowej dotyczył jedynie pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oraz osób mieszkających lub pochodzących z Azji.

### Odpowiedź na leczenie.

Pierwsza analiza odpowiedzi na leczenie została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Zgodnie z planem, uwzględniono w niej pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* i poddanych randomizacji (populacja opisywana przez autorów jako: *efficacy population*). W ocenianej populacji, w analizie uwzględniającej dane zebrane do 17 czerwca 2020 r., odpowiedź stwierdzoną przez BICR odnotowano u 74,4% chorych z grupy interwencji (CR: 11,3%, PR: 63,2%) oraz 51,9% pacjentów z grupy kontrolnej (CR: 3,1%, PR: 48,9%). Przewaga ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem (PBO+SoC) była istotna statystycznie; różnica w odsetkach

ORR wyniosła **22,7% (95% CI: 11,2%; 33,7%)**,  $p = 0,00006$ , a wartości korzyści względnej i różnicy ryzyka: **RB = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74)**,  $p = 0,0002$ ; **NNT = 5 (95% CI: 3; 9)**. Istotne korzyści z dodania pembrolizumabu do SoC zaobserwowano również w analizach uwzględniających poszczególne rodzaje odpowiedzi (CR, PR) oraz w ocenie kontroli choroby (DCR), obejmującej chorobę stabilną oraz uzyskanie częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana DoR wyniosła 10,6 miesiąca dla grupy interwencji vs 9,5 miesiąca dla grupy kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych PEMBRO+SoC prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej 6 lub 9 miesięcy oszacowano na 70,3% oraz 58,4%, a w grupie kontrolnej było to kolejno: 61,4% oraz 51,1%.

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): w analizie końcowej, odsetki ORR wyniosły 73,2% dla grupy interwencji (CR: 17,1%, PR: 56,0%) oraz 58,4% dla grupy kontrolnej (CR: 10,5%, PR: 48,0%). Widoczna była znamienna przewaga PEMBRO+SoC nad kontrolą w odniesieniu do ORR; **RB = 1,25 (95% CI: 1,11; 1,41)**,  $p = 0,0002$ , **NNT = 7 (95% CI: 5; 14)**. Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych ORR zaobserwowano następujące zależności: prawdopodobieństwo uzyskania CR było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC (RB = 1,63 [95% CI: 1,08; 2,48],  $p = 0,0208$ , NNT = 16), w grupie interwencji częściej niż w grupie kontrolnej występowała również PR, jednak ta różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RB = 1,17 [95% CI: 1,00; 1,36],  $p = 0,050$ ). Ponadto, odsetek kontroli choroby był wyższy w grupie PEMBRO+SoC (91,6%) niż w grupie PBO+SoC (86,5%), RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12),  $p = 0,0464$ , NNT = 20. Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie PEMBRO+SoC (11,3 miesiąca) niż w grupie PBO+SoC (9,6

miesiąca), a prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej 36 miesięcy w grupie interwencji wyniosło o kilka punktów procentowych więcej niż w grupie kontrolnej: 24% vs 15%.

Populacja ITT: w analizie końcowej, odsetki pacjentów z odpowiedzią wyniosły 72,6% dla grupy leczonej PEMBRO+SoC (CR: 17,1%, PR: 55,4%) oraz 60,1% dla grupy kontrolnej (CR: 11,8%, PR: 48,3%). Prawdopodobieństwo uzyskania ORR było istotnie statystycznie wyższe dla grupy interwencji niż dla grupy kontrolnej; **RB = 1,21 (95% CI: 1,09; 1,35)**,  $p = 0,0005$ , **NNT = 8 (95% CI: 6; 18)**. Podobne zależności zaobserwowano w analizie CR: RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,10),  $p = 0,0460$ , NNT = 19. Widoczne było również częstsze występowanie PR w grupie leczonej PEMBRO+SoC względem grupy kontrolnej, chociaż odnotowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej; RB = 1,15 (95% CI: 0,99; 1,33),  $p = 0,0595$ . W grupie PEMBRO+SoC, mediana DoR była dłuższa niż w grupie PBO+SoC (11,3 vs 9,5 miesiąca), prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej 36 miesięcy w grupie interwencji wyniosło o kilka punktów procentowych więcej niż w grupie kontrolnej: 24% vs 15%.

#### HRQoL.

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) była prowadzona w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (*the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30*) i jego modułu dodatkowego, specyficznego dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22, a także EQ-5D-5L.

W dostępnych źródłach odnaleziono dane dotyczące analizy HRQoL wykonanej na etapie drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022).

Liczebność grup uwzględnionych w analizie HRQoL wyniosła 685 pacjentów (345 osób w grupie PEMBRO+SoC vs 340 chorych w grupie PBO+SoC). Wyjściowo, kwestionariusze zostały wypełnione przez > 92% pacjentów w każdej z grup, po 24 tygodniach było to > 55% chorych.

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej w trakcie 24 tygodni leczenia, zaobserwowano utrzymanie ogólnej jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, średnia zmiana wyniku dla GHS/QoL, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 1,18 pkt. dla grupy interwencji i 2,34 pkt. dla grupy kontrolnej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie; różnica w średnich zmianach była równa: -1,16 pkt. (95% CI: -4,23; 1,91),  $p=0,4595$ . Dla pozostałych ocenianych parametrów (m.in. podskala EORTC QLQ-C30 opisująca nudności i wymioty oraz podskala EORTC QLQ-STO22 dotycząca bólu), średnie wartości zmiany obserwowane w każdej z grup również były porównywalne.

Zarówno w grupie PEMBRO+SoC, jak i w grupie PBO+SoC, mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia w zakresie bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-STO22 nie została osiągnięta. Nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie, HR = 0,99 (95% CI: 0,62; 1,58),  $p = 0,9681$ .

Ogółem, wyniki opisanej analizy HRQoL wskazują, że dodanie pembrolizumabu do terapii standardowej (trastuzumab + chemioterapia) nie wpłynęło negatywnie na jakość życia leczonych pacjentów.

#### Q-TWiST.

Analiza Q-TWiST służy do ogólnej oceny efektów leczenia, łącząc wpływ ocenianej

interwencji na przeżycie oraz jakość życia leczonych pacjentów.

W dostępnych źródłach odnaleziono dane dotyczące analizy Q-TWiST wykorzystującej dane pacjentów, zebrane do czasu analizy końcowej (DCO 20.03.2024). Maksymalny czas obserwacji wyniósł 63 miesiące.

W analizie uwzględniającej do 63 miesięcy obserwacji, stwierdzono, że skorygowany o jakość życia, średni czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności (Q-TWiST) był istotnie dłuższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. W zależności od analizy, różnica w zakresie Q-TWiST na korzyść PEMBRO+SoC wyniosła 3,90 miesiąca (95% CI: 1,30; 6,72) lub 3,86 miesiąca (95% CI: 1,47; 6,67), co stanowiło poprawę o 16,57% (95% CI: 5,18; 30,04) lub 16,38% (95% CI: 6,20; 29,73) względem kontroli.

#### Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (PEMBRO+SoC lub PBO+SoC). Liczebność porównywanych grup to 350 chorych z grupy interwencji i 346 pacjentów z grupy kontrolnej. W dostępnych źródłach nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa, wyodrębnionych dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Tam, gdzie nie zaznaczano inaczej, prezentowane poniżej dane dotyczą analizy końcowej (DCO 20.03.2024).

**Ogólne kategorie AEs.** Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 99%

chorych leczonych PEMBRO+SoC oraz u wszystkich pacjentów otrzymujących PBO+SoC. Częstość występowania AEs ogółem była zbliżona w obu grupach chorych; RR = 0,99 (0,98; 1,00), p = 0,2499.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania:

- TRAEs dowolnego stopnia nasilenia, RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,04), p = 0,4898,
- Ciężkich (*serious*) TRAEs; RR = 1,14 (95% CI: 0,88; 1,48), p = 0,3315,
- TRAEs prowadzących do zgonu; RR = 1,32 (95% CI: 0,30; 5,85), p = 0,7163,
- TRAEs prowadzących do trwałego zakończenia stosowania dowolnego leku; RR = 1,10 (95% CI: 0,90; 1,34), p = 0,3595, oraz TRAEs prowadzących do odstawienia pembrolizumabu, chemioterapeutyku albo wszystkich leków.

Spośród ogólnych kategorii zdarzeń niepożądane istotne statystycznie różnice dotyczyły jedynie ryzyka występowania:

- TRAEs 3-5 stopnia: **RR = 1,16 (95% CI: 1,01; 1,33), p = 0,0350, NNH = 13 (95% CI: 7; 162),**
- TRAEs prowadzących do zakończenia stosowania trastuzumabu; **RR = 2,22 (95% CI: 1,15; 4,32), p = 0,0182, NNH = 24 (95% CI: 14; 118).**

**Poszczególne TRAEs.** Najczęstsze TRAEs (dowolnego stopnia nasilenia) występujące wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* to: biegunka, nudności i niedokrwistość. Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami:

- dla biegunki: RR = 1,13 (95% CI: 0,96; 1,34), p = 0,1440;

- dla nudności: RR = 1,00 (95% CI: 0,84; 1,18), p = 0,9535;
- dla niedokrwistości: RR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21), p = 0,7899.

Spośród wszystkich TRAEs uwzględnionych w analizie (dowolnego stopnia nasilenia), jedynie zmniejszenie masy ciała występowało istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: **RR = 1,66 (95% CI: 1,04; 2,66), p = 0,0353, NNH = 21 (95% CI: 11; 243).** Pozostałe TRAEs występowały z porównywalną częstością w obu grupach chorych.

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia, w grupie interwencji najczęściej obserwowano występowanie biegunki (9%), zmniejszenia liczby neutrofilów (8%) i niedokrwistości (7%). Natomiast w grupie kontrolnej były to: zmniejszenie liczby neutrofilów (9%), biegunka (8%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (7%). Dla wszystkich ocenianych TRAEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC) w zakresie ryzyka ich występowania.

**Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI).** Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) zostały wybrane przez autorów badania *KEYNOTE-811* na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu. Zdefiniowano je jako zdarzenia o podłożu immunologicznym oraz reakcje związane z wlewem. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania były istotnie wyższy w grupie leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej (40%) niż w grupie otrzymującej leczenie standardowe + placebo (25%): **RR = 1,61 (95% CI: 1,29; 2,01), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 13), p < 0,0001.**

Ryzyko występowania następujących kategorii zdarzeń było istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej:

- ciężkie AESI: **RR = 2,44 (95% CI: 1,36; 4,36), p = 0,0026, NNH = 17 (95% CI: 10; 43),**
- AESI 3-4 stopnia nasilenia: **RR = 3,42 (95% CI: 1,77; 6,57), p = 0,0002, NNH = 14 (95% CI: 9; 26),**
- AESI prowadzące do zakończenia leczenia: **RR = 1,91 (95% CI: 1,02; 3,57), p = 0,0441, NNH = 28 (95% CI: 14; 528).**

Częstość występowania AESI 5 stopnia nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami.

Wśród pacjentów leczonych PEMBRO+SoC, do najczęściej występujących AESI należały: reakcje związane z wlewem (17%), niedoczynność tarczycy (11%), zapalenie płuc (*pneumonitis*) (6%), zapalenie okrężnicy (5%) i nadczynność tarczycy (4%). W grupie kontrolnej odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wymienionych zdarzeń były równe: 13% dla reakcji związanych z wlewem, 5% dla niedoczynności tarczycy, 1% dla zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3% dla zapalenia okrężnicy i 3% dla nadczynności tarczycy.

Istotnie statystycznie wyższą częstość występowania AESI w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej odnotowano w przypadku

- zapalenia płuc (*pneumonitis*): **RR = 4,35 (95% CI: 1,67; 11,36), p = 0,0027, NNH = 21 (95% CI: 14; 50),**
- niedoczynności tarczycy: **RR = 2,29 (95% CI: 1,30; 4,03), p = 0,0043, NNH = 17 (95% CI: 11; 50).**

Ryzyko występowania pozostałych AESI nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

Spośród AESI  $\geq 3$  stopnia nasilenia, jedynie reakcje związane z wlewem, zapalenie płuc (*pneumonitis*) i zapalenie okrężnicy wystąpiły u  $> 1\%$  chorych leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej (kolejno: 3%, 2% i 3% pacjentów). W grupie kontrolnej odsetki chorych, u których wystąpiły wymienione AESI  $\geq 3$  stopnia wyniosły kolejno 1%, 0% i 2% osób. Dla wszystkich zdarzeń, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami.

#### Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji.

W dokumencie *EPAR Keytruda 2023* odnaleziono rozszerzone informacje dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Dotyczyły one drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022). Zgodnie z przyjętym podejściem, ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, których nie raportowano dla dłuższych okresów obserwacji (analiza końcowa).

- Co najmniej jedno TEAE (bez względu na związek ze stosowanym leczeniem) odnotowano u 99,1% pacjentów w grupie interwencji oraz u 100% chorych w grupie kontrolnej.
- W grupie PEMBRO+SoC najczęściej obserwowano występowanie biegunki (52,3%), nudności (48,0%) i niedokrwistości (44,9%), a w grupie kontrolnej: nudności (48,3%), biegunki (46,2%) i niedokrwistości (46,0%).
- Ryzyko występowania większości TEAEs uwzględnionych w analizie nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami, a jedynie istotne statystycznie różnice dotyczyły: astenii (**RR = 0,70 [95% CI: 0,50; 0,99], p = 0,0451, NNT = 18 [95% CI: 9; 560]**), niedoczynności tarczycy (**RR =**

2,44 [95% CI: 1,36; 4,36],  $p = 0,0026$ , NNH = 17 [95% CI: 10; 43]), zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze (RR = 2,44 [95% CI: 1,36; 4,36],  $p = 0,0026$ , NNH = 17 [95% CI: 10; 43]) oraz wysypki (RR = 1,85 [95% CI: 1,00; 3,39],  $p = 0,0487$ , NNH = 28 [95% CI: 14; 967]).

- Przy uwzględnieniu wyłącznie TEAEs w 3-5 stopniu nasilenia najczęstsze zdarzenia to: niedokrwistość (12,6% vs 10,1%), biegunka (9,7% vs 8,4%) oraz zmniejszenie liczby neutrofilów (8,3% vs 8,7%), częstość występowania wszystkich ocenianych TEAEs 3-4 stopnia nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami.
- Najczęstsze SAEs odnotowane w grupie interwencji to zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (5,1%), biegunka (4,9%) i zatorowość płucna (2,9%). W grupie kontrolnej najczęściej obserwowanym SAE była biegunka (4,6%), a odsetki pacjentów z ciężkimi zapaleniem płuc wywołanym przez drobnoustroje chorobotwórcze i zatorowością płucną wyniosły po 2,0%.
- Jedynie ciężkie zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze występowało znamienne częściej w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC; RR = 2,54 (95% CI: 1,08; 6,01),  $p = 0,0335$ , NNH = 33 (95% CI: 18; 270). Ryzyko występowania pozostałych SAEs nie różniło się istotnie pomiędzy grupami.
- Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej najczęstszym SAE związanym z leczeniem była biegunka (4,6% vs 4,3%). Ryzyko jej występowania oraz ryzyko pozostałych SAEs

związanych z leczeniem, nie różniło się znamienne pomiędzy grupami.

- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 22 pacjentów w grupie PEMBRO+SoC (6,3%) i u 20 chorych w grupie PBO+SoC (5,8%), należały do nich m.in. zapalenie płuc, choroba COVID-19 i przypadki załknięcia. Za związane ze stosowanym leczeniem, według badacza, uznane zostały 4 zdarzenia w grupie interwencji oraz 3 zdarzenia w grupie kontrolnej.

## Wnioski

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, wzmacniając przeciwnowotworową odpowiedź limfocytów T. U dorosłych chorych w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1, dodanie pembrolizumabu do obecnego refundowanego w polskich warunkach standardu leczenia, czyli trastuzumabu (przeciwciała łączącego się wybiórczo z receptorem HER2) i chemioterapii zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny znamienne wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycia bez progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i nie pogorszonej jakości życia. Wnioski te płyną z poprawnie zaprojektowanego, wiarygodnego badania *head-to-head* z randomizacją i podwójnym zaślepieniem KEYNOTE-811 oraz znajdują potwierdzenie w odnalezionych przeglądach systematycznych.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego KEYTRUDA w analizowanej populacji chorych stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów, oczekujących jak najbardziej skutecznego leczenia zwłaszcza w I linii choroby zaawansowanej.

**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  $\geq$  1

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1, w ramach programu lekowego.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (██████) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (██████) do uzyskania konsensusu.

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 07 sierpnia 2025 r.):

- Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2024-2025,
- ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium – 2024-2025;
- ESMO Congress – 2024;
- ESMO Gastrointestinal Cancers Congress – 2024-2025;
- International Gastric Cancer Conference – 2025.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[all]
2	trastuzumab[mh] OR trastuzumab[all]
3	((gastric[all] OR stomach[mh] OR "esophagogastric junction"[all] OR "esophagogastric junction"[mh] OR "gastroesophageal junction"[all]) AND (cancer[all] OR neoplasm[mh])) OR stomach neoplasms[mh]
4	#1 AND #2 AND #3

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) AND [embase]/lim
2	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim
3	((gastric OR 'stomach'/exp OR stomach OR 'esophagogastric junction'/exp OR 'esophagogastric junction' OR 'gastroesophageal junction'/exp OR 'gastroesophageal junction') AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm) OR 'stomach cancer'/exp OR 'stomach cancer') AND [embase]/lim
4	#1 AND #2 AND #3

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	pembrolizumab
2	trastuzumab OR [mh "trastuzumab"]
3	((gastric OR [mh "stomach"] OR "esophagogastric junction" OR [mh "esophagogastric junction"] OR "gastroesophageal junction") AND (cancer OR [mh "neoplasm"])) OR [mh "stomach neoplasms"]
4	#1 AND #2 AND #3

Wyszukiwanie przeprowadzono do 07 sierpnia 2025 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

**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  $\geq$  1

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;</li> <li>udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (<i>combined positive score</i>) <math>\geq 1</math>;</li> <li>udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));</li> <li>wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia [stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie]);</li> <li>możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;</li> <li>stan sprawności 0-1 według skali ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek poniżej 18 lat;</li> <li>brak potwierdzonej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS <math>\geq 1</math> (dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji poszukując następnie wyników w podgrupach)</li> <li>brak udokumentowanej nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka</li> <li>obecność przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>obecność objawowych przerzutów do OUN</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne interwencje</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne komparatory</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS)</li> <li>odpowiedź kliniczna (ORR)</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka/farmakodynamika</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania wczesnej, I/II fazy</li> <li>badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> </ul>

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  $\geq 1$

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	<ul style="list-style-type: none"> <li>opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i

wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Poszukiwano PS, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania analizowanego leku w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Uwzględniono tylko te przeglądy, w których przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 w postaci CPS (*combined positive score*)  $\geq 1$ , co zdefiniowano jako liczbę komórek wykazujących ekspresję PD-L1 (komórki nowotworowe, limfocyty, makrofagi) dzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek i pomnożoną razy 100.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie

i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMIT (*AOTMIT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 07 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 916 trafień: 83 w Pubmed, 786 w Embase i 47 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 96 duplikatów. Wśród nich zidentyfikowano 546 opracowań wtórnych, spośród których 41 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu.

W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których przedstawiono informacje na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Uwzględniono tylko te przeglądy, w których przedstawiono wyniki w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 w postaci CPS (*combined positive score*)  $\geq 1$ , co zdefiniowano jako liczbę komórek wykazujących ekspresję PD-L1 (komórki nowotworowe, limfocyty, makrofagi) dzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek i pomnożoną razy 100. Takie też rezultaty zostały zaprezentowano w niniejszym opisie badań wtórnych.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 2 przeglądy systematyczne: *Fei 2023* i *Leone 2024*. Nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, który celowany byłby na ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa wymienionego skojarzenia i przedstawiał wyniki w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego wraz z ekspresją PD-L1. Przegląd *Fei 2023* skupiał się na ocenie inhibitorów PD-1 w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, natomiast opracowanie *Leone 2024* analizowało zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w zaawansowanym gruczolaku żołądkowo-przełykowym. W dużej mierze powielają one wyniki próby *KEYNOTE-811*, opisane w dalszej części raportu, dlatego nie prezentowano ich dokładnie w niniejszym opisie, a jedynie zebrano zbiorczo w następującej tabeli. Ogółem wykazano, że w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego terapia skojarzona ICI+CTH jest skuteczniejsza niż sama chemioterapia, w tym dotyczy to także wyników pembrolizumabu w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 w ocenie OS, PFS i ORR.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte

w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku. Oba włączone badania otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<b>Przeglądy systematyczne z metaanalizą</b>								
<i>Fei 2023</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Leone 2024</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz ważniejsze wyniki analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Wyniki w podgrupie z ekspresją PD-L1	Wnioski ogólne
<b>Przeglądy systematyczne z metaanalizą</b>				
<p><b>Fei 2023</b></p> <p>Celem przeglądu jest ocena skuteczności inhibitorów PD-1 w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Zhejiang Provincial Key Project of Research and Development (2019C03043), Health Science and Technology Plan of Zhejiang Province (2022RC165) i Clinical Research Fund of Zhejiang Medical Association (2021ZYC-A68)</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Embase, Cochrane i <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> (do stycznia 2023 r.).</p> <p>Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO, ESMO, ASCO Gastrointestinal i ESMO Gastrointestinal (z ostatnich 5 lat, tj. 2018-2022). Dodatkowo przeszukano referencje istotnych publikacji.</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oceniana populacja: przerzutowy lub zaawansowany raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego</li> <li>Oceniana interwencja: inhibitory PD-1 vs standardowa terapia</li> <li>Punkty końcowe: OS, PFS i ORR</li> <li>Rodzaj badań: badania RCT</li> <li>Wykluczano: retrospektywne badania fazy I lub jednoramiennych fazy II; wcześnie stadium analizowanego nowotworu;</li> </ul>	<p><b>KEYNOTE-811 (Janjigian 2021)</b></p>	<p><b>Badanie KEYNOTE-811 (ICI+CTH vs CTH):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR, n/N vs n/N, OR (95% CI): 88/117 vs 58/112, 2,86 (1,61; 5,00)*</li> </ul>	<p>W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego terapia skojarzona ICI+CTH jest skuteczniejsza niż sama chemioterapia, w tym dotyczy to także wyników pembrolizumabu w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1.</p>

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  $\geq$  1

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Wyniki w podgrupie z ekspresją PD-L1	Wnioski ogólne
	<p>ocena leczenia podtrzymującego w pierwszej linii oraz terapia w 2 i 3 linii leczenia; brak szczegółowych danych dotyczących przeżycia i skuteczności klinicznej</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</p>			
<p><b>Leone 2024</b></p> <p>Celem przeglądu jest analiza zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w zaawansowanym gruczolakoraku żołądkowo-przełykowym.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: <i>the National Medical Research Council</i> (grant nr NMRC/TA/0014/2020), <i>the National University Health System Seed Fund</i> (grant nr NUHSRO/2024/008/RO5b6/Seed-Sep23/01), <i>the National University Hospital Junior Research Award 2023</i> (grant nr JRA/Sep23/002) i <i>the Dean's Research Development Award awarded by the Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore</i> oraz <i>SingHealth Medical Student Talent Development Award awarded by SingHealth</i> i <i>Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro ETS</i> (grant nr IG 2019 23624- R19004)</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Em-base, Web of Science i Cochrane (do 30 czerwca 2024 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO i ESMO.</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oceniana populacja: zaawansowany gruczolakorak żołądkowo-przełykowy</li> <li>• Oceniana interwencja: inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych</li> <li>• Punkty końcowe: ocena skuteczności</li> <li>• Rodzaj badań: badania RCT</li> <li>• <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p><i>KEYNOTE-811 (Janjigian 2021)</i></p>	<p><b>Badanie KEYNOTE-811 (ICI+CTH vs CTH):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS, HR (95% CI), p: 0,806 (0,666; 0,976), p = 0,0273</li> <li>• PFS, HR (95% CI), p: 0,705 (0,584; 0,850), p = IS</li> </ul>	<p>W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego terapia skojarzona ICI+CTH jest skuteczniejsza niż sama chemioterapia, w tym dotyczy to także wyników pembrolizumabu w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1. U pacjentów z niskim poziomem ekspresji PD-L1 korzyści takiej skojarzonej terapii są niewielkie.</p>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 07 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 916 trafień: 83 w Pubmed, 786 w Embase i 47 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 96 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 820 pozycji, spośród których 794 wykluczono na tym etapie – 10 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 99 było doniesieniami konferencyjnymi, a 546 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 99 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 21 oceniało niewłaściwą interwencję, a 19 nieprawidłową populację.

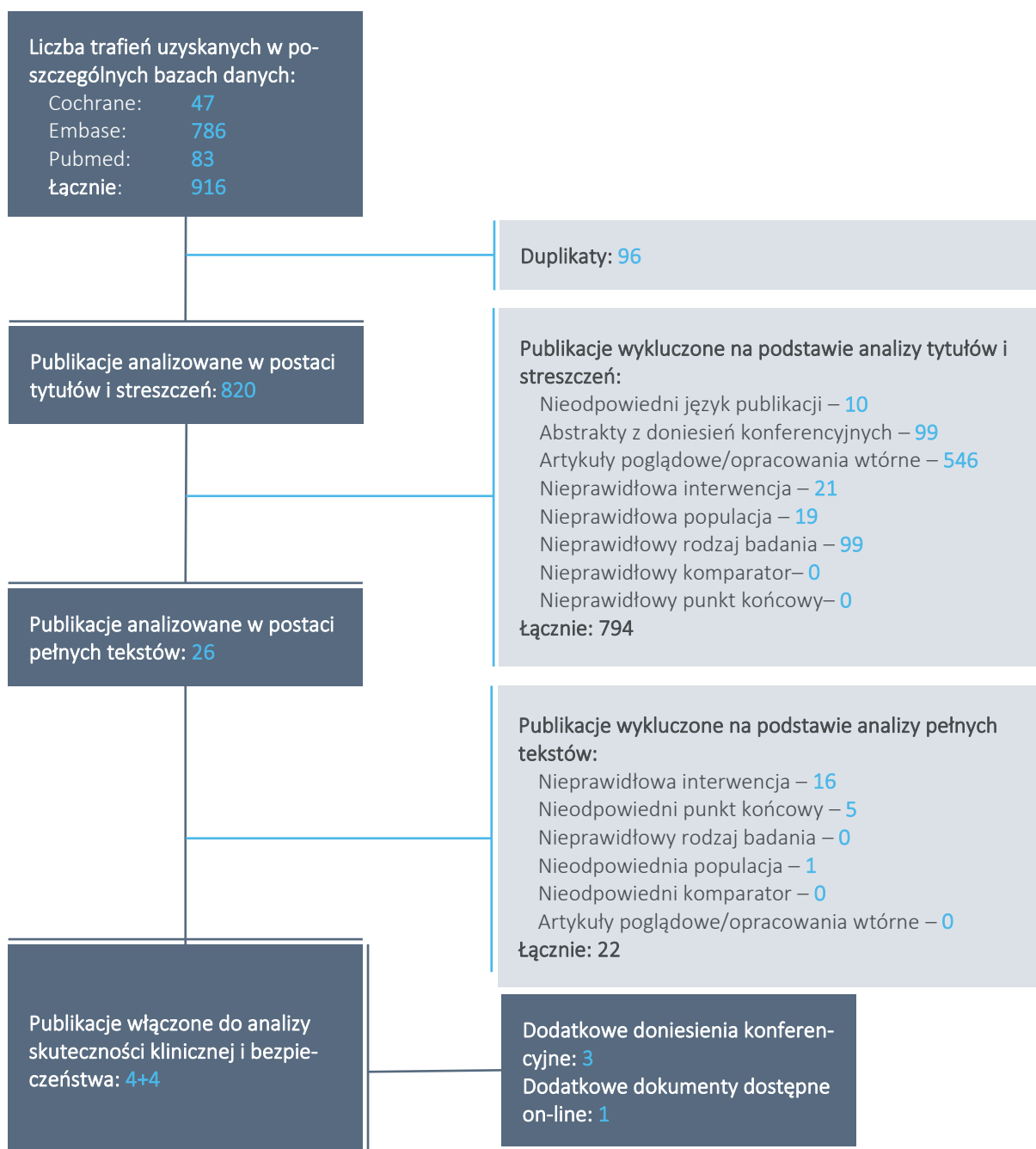
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 26 publikacji, spośród których 22 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 16 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany, natomiast w 1 była oceniana nieodpowiednia populacja. Pięć publikacji wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 4 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania: *Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023 i Janjigian 2024*, które opisywały próbę KEYNOTE-811.

Dodatkowo uwzględniono także 3 doniesienia konferencyjne (*Janjigian 2024a, Janjigian 2024b i Rha 2025*) i 1 dokument dostępny on-line *EPAR Keytruda 2023*, także na temat badania KEYNOTE-811.

Nie odnaleziono żadnych badań w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniłyby kryteria włączenia do niniejszego raportu.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 07 sierpnia 2025 roku.

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  $\geq$  1

## 5 Pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia vs trastuzumab + chemioterapia + placebo – badanie z randomizacją *KEYNOTE-811*

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego – badanie *KEYNOTE-811* (NCT03615326). Jest to wielośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo.

Próba *KEYNOTE-811* obejmowała dwie kohorty oceniające pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2: kohortę globalną oraz kohortę japońską. Obie kohorty były traktowane rozłącznie (zastosowano niezależne procesy randomizacji i prowadzono odrębne analizy). Zaplanowano w nich również zastosowanie odmiennych schematów leczenia podstawowego: w kohorcie globalnej pembrolizumab lub placebo dodawano do trastuzumabu i chemioterapii zawierającej pochodne fluoropirymidyny i platyny (wybór badacza spośród następujących: oksaliplatyna + kapecytabina [CAPOX] lub cisplatyna + 5-fluorouracyl [FP]), a w kohorcie japońskiej: do trastuzumabu + schematu SOX (oksalipatyna + S-1). Wnioskowana terapia, zgodnie z rejestracją obowiązującą w Unii Europejskiej, to pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą 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 wszystkie dane dotyczące próby *KEYNOTE-811* prezentowane w dalszej części rozdziału odnoszą się do tej kohorty.

Leczenie podstawowe stosowane przez wszystkich pacjentów w kohorcie globalnej (trastuzumab + chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny) odpowiada standardowemu leczeniu udostępnianemu polskim pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2. W związku z tym, w dalszej części rozdziału grupa interwencji (pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia) opisywana jest jako: PEMBRO+SoC, a grupa kontrolna (placebo + trastuzumab + chemioterapia) jako: PBO+SoC.

Badanie *KEYNOTE-811* zostało przeprowadzone w 168 ośrodkach leczniczych zlokalizowanych w 20 krajach Europy, Ameryki Północnej i Południowej, Azji oraz Australii i Oceanii (w tym w Polsce). W okresie od 5 października 2018 r. do 6 sierpnia 2021 r. do badania zrekrutowano 698 pacjentów, spełniających przyjęte przez autorów kryteria włączenia, przy czym w wyniku przeprowadzonej randomizacji 350 osób włączono do grupy interwencji (PEMBRO+SoC), a 348 chorych przypisano do grupy kontrolnej (PBO+SoC).

Na wstępie należy zaznaczyć, że do badania *KEYNOTE-811* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby u wszystkich włączanych pacjentów, za pomocą odpowiednich testów oznaczony został status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS  $\geq$  1] vs ujemny [CPS < 1]) – był to jeden z czynników stratyfikacyjnych wykorzystywanych w procesie randomizacji. Natomiast, populacja docelowa niniejszego raportu (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  $\geq$  1). W badaniu *KEYNOTE-811* tak zdefiniowana podgrupa została wyodrębniona z populacji ogólnej badania już na etapie randomizacji. Jej liczebność wyniosła 594 osoby (85% populacji ogólnej), przy czym grupa interwencji liczyła 298 pacjentów, a grupa kontrolna: 296 chorych. W związku powyższym, w dalszej części rozdziału prezentowano dane dotyczące zarówno populacji ogólnej badania *KEYNOTE-811*, jak i subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), jeśli były dostępne.

Badanie *KEYNOTE-811* jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Badanie było finansowane przez firmę *Merck Sharp & Dohme*.

Szczegóły dotyczące metodyki badania *KEYNOTE-811* zawiera poniższa tabela.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2023, Janjigian 2024, Janjigian 2021*).

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>KEYNOTE-811</i> , NCT03615326	<i>superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	mediana: 50,2 mies.	Tak	subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1	Analiza skuteczności: populacja ITT <sup>3</sup>	Wieloośrodkowe (168 ośrodków w	<i>Merck Sharp &amp; Dohme</i>

**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  $\geq$  1

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
			(zakres: 31,1-64,4) <sup>1</sup>		w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ): 298 vs 296 <sup>2</sup> populacja ITT: 350 vs 348	Analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa <sup>4</sup>	20 krajach, w tym w Polsce <sup>5</sup>	

- 1 dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (DCO 20.03.2024, analiza końcowa). Ponadto, w analizie uwzględniono trzy analizy *interim*, przeprowadzone zgodnie z protokołem, w których mediany obserwacji wyniosły kolejno: 9,9 miesiąca (zakres: 0,1-19,4) – pierwsza analiza *interim* [DCO 17.06.2020], 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3) – druga analiza *interim* [DCO 25.05.2022] i 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4) – trzecia analiza *interim* [DCO 29.03.2023];
- 2 populacja w pełni zgodna z populacją docelową;
- 3 analiza w populacji ITT (*intent-to-treat*) obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza zgodnie z przypisanym leczeniem);
- 4 analiza w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku (analiza zgodnie z otrzymanym leczeniem);
- 5 ośrodki zlokalizowane w Europie, Ameryce Południowej, Ameryce Północnej, Azji, Australii i Oceanii.

Prezentowane w niniejszej analizie klinicznej dane dotyczące badania *KEYNOTE-811* pochodzą z czterech publikacji: *Chung 2021*, *Janjigian 2021*, *Janjigian 2023* oraz *Janjigian 2024* [list do edytora]. Uzupełniając, wykorzystano następujące źródła danych: dokument *EPAR Keytruda 2023* oraz doniesienia konferencyjne *Janjigian 2024a*, *Janjigian 2024b* i *Rha 2025*.

W poniższej tabeli podsumowano informacje na temat wykorzystanych źródeł danych dla badania *KEYNOTE-811*.

Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania *KEYNOTE-811*.

Źródło	Dane
<i>Chung 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opis metodyki i założeń badania<sup>1</sup></li> </ul>
<i>Janjigian 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki pierwszej analizy <i>interim</i> wykonanej przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania: ocena skuteczności (ORR) i bezpieczeństwa<sup>2</sup>; DCO 17.06.2020, mediana okresu obserwacji 9,9 miesiąca (zakres: 0,1-19,4)<sup>3</sup></li> </ul>
<i>Janjigian 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki drugiej analizy <i>interim</i>: ocena skuteczności i bezpieczeństwa; DCO 25.05.2022, mediana okresu obserwacji 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3)</li> <li>Wyniki trzeciej analizy <i>interim</i>: ocena skuteczności<sup>4</sup> i bezpieczeństwa, mediana okresu obserwacji 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4), DCO 29.03.2023</li> <li>Informacje dotyczące metodyki badania [w załączniku zamieszczono pełny protokół<sup>5</sup>]</li> </ul>
<i>Janjigian 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyniki analizy końcowej: ocena skuteczności<sup>6</sup> i bezpieczeństwa, DCO 20.03.2024, mediana okresu obserwacji 50,2 miesiąca (zakres: 31,1-64,4) [list do edytora]</li> </ul>
<i>EPAR Keytruda 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dodatkowe wyniki drugiej analizy <i>interim</i> (DCO 25.05.2022) niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej<sup>7</sup>,</li> <li>Uzupełniające informacje odnośnie metodyki badania</li> </ul>
<i>Janjigian 2024a</i> , doniesienie konferencyjne <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dodatkowe wyniki drugiej analizy <i>interim</i> (DCO 25.05.2022): analiza HRQoL</li> </ul>

Źródło	Dane
<i>Janjigian 2024b</i> , doniesienie konferencyjne <sup>8</sup>	▪ Dodatkowe wyniki analizy końcowej niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej (DCO 20.03.2024)
<i>Rha 2025</i> doniesienie konferencyjne <sup>9</sup>	▪ Dodatkowe wyniki analizy końcowej (DCO 20.03.2024): analiza Q-TWiST

- 1 w załączniku zamieszczono pełny protokół badania *KEYNOTE-811* [data akceptacji: 27.02.2019], w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono również nowszą wersję protokołu, w związku z czym wspomniana wersja służyła przede wszystkim do weryfikacji dostępnych danych;
- 2 dodatkowo w załączniku zamieszczono pełny protokół badania *KEYNOTE-811* [data akceptacji: 07.07.2020], w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono również nowszą wersję protokołu, w związku z czym wspomniana wersja służyła przede wszystkim do weryfikacji dostępnych danych;
- 3 dane dla populacji ITT;
- 4 zaplanowana jako końcowa analiza PFS;
- 5 data akceptacji protokołu: 08.09.2022.
- 6 zaplanowana jako końcowa analiza OS;
- 7 m.in. dane dotyczące oceny HRQoL prowadzonej na podstawie kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów; szczegółowa analiza dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1);
- 8 abstrakt + prezentacja.
- 9 abstrakt + poster.

W badaniu *KEYNOTE-811* analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia pembrolizumabem danym do terapii standardowej nad leczeniem standardowym w odniesieniu do dwóch równorzędnych pierwszorzędných punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz jednego kluczowego drugorzędnego punktu końcowego: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*). Do wykazania przewagi PEMBRO+SoC nad PBO+SoC wystarczające było stwierdzenie wyższości ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie jednego z pierwszorzędných punktów końcowych. W oszacowaniach prowadzonych na potrzeby wyznaczenia wymaganej liczebności próby przyjęto następujące założenia: okres rekrutacji chorych wynoszący 28 miesięcy, z 6-miesięcznym okresem przyspieszonego włączania, rozkład danych dla PFS i OS będzie rozkładem wykładniczym, mediana PFS dla grupy kontrolnej będzie równa 6,7 miesiąca z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,7, a mediana OS dla grupy kontrolnej wyniesie 13,8 miesiąca z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,75. Po uwzględnieniu wymienionych założeń, autorzy zaplanowali włączenie do badania 692 pacjentów. Ogólny poziom błędu typu I dla pierwszorzędných (PFS, OS) i kluczowego drugorzędnego (ORR) punktu końcowego kontrolowano na poziomie 2,5% (test jednostronny), przypisując początkowo następujące poziomy istotności dla poszczególných punktów końcowych: 0,2% dla ORR, 0,3% dla PFS i 2% dla OS, następnie dopasowując je w zależności od wykazywania istotności dla poszczególných hipotez. 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

**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  $\geq$  1

8,5 miesięcy obserwacji dla pierwszych 260 chorych włączonych do badania. Jej głównym założeniem było testowanie hipotezy o wyższości ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do 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,  $\alpha=0,002$ ). 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. 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, 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]).

Poniżej podsumowano założenia dotyczące mocy statystycznej oraz wymaganej wielkości próby, określonych na potrzeby porównania PEMBRO+SoC vs PBO+SoC w badaniu *KEYNOTE-811*.

Tabela 9. Ocena mocy w badaniu *KEYNOTE-811*; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2023*).

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
<i>KEYNOTE-811</i> ( <i>Janjigian 2023</i> )	Tak	<p>Zaplanowano włączenie 692 pacjentów. W oszacowaniach przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>okres rekrutacji chorych wynoszący 28 miesięcy, z 6-miesięcznym okresem przyspieszonego włączania,</li> <li>rozkład wykładniczy danych dla PFS i OS,</li> <li>mediana PFS równa 6,7 dla grupy kontrolnej z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,7,</li> <li>mediana OS równa 13,8 dla grupy kontrolnej z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,75.</li> </ul> <p>Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie trzech analiz <i>interim</i> i analizy końcowej. Wyniki każdej z analiz <i>interim</i> miało zostać ocenione przez niezależny komitet monitorujący dane (<i>Data Monitoring Committee</i>, DMC) wydający rekomendacje dotyczące kontynuacji badania i ewentualnych modyfikacji protokołu.</p> <p>Ogólny poziom błędu typu I dla pierwszorzędowych (PFS, OS) i kluczowego drugorzędowego (ORR) punktu końcowego kontrolowano (przy zastosowaniu podejścia Maurera i Bretza) na poziomie 2,5% (test jednostronny), przypisując początkowo następujące poziomy istotności dla poszczególnych punktów końcowych: 0,2% dla ORR, 0,3% dla PFS i 2% dla OS, następnie dopasowując je w zależności od obserwowanych wyników (przy wykorzystaniu funkcji LanDeMets i metody O'Brien-Fleming).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

Badanie (źródło)	Ocena	Opis
		<p>powinno zapewnić 90% moc statystyczną w wykrywaniu 25% różnicy w odsetkach ORR pomiędzy grupami (73% vs 48%), na korzyść pembrolizumabu (test jednostronny, <math>\alpha=0,002</math>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena pod kątem przeżycia (PFS, OS) została rozpoczęta na etapie drugiej analizy <i>interim</i> – zaplanowano jej wykonanie co najmniej 9 miesięcy po randomizacji ostatniego włączonego pacjenta (i po odnotowaniu 542 zdarzeń dla PFS).</li> <li>▪ Trzecia analiza śródkresowa (służąca jako końcowa analiza dla PFS i analiza <i>interim</i> 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.</li> <li>▪ 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]).</li> <li>▪ W przypadku OS, 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])</li> </ul>

Jak wspomniano powyżej, podstawowym celem badania *KEYNOTE-811* było porównanie skuteczności leczenia pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej z leczeniem standardowym + placebo. W analizie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji uwzględniono następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*), czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*). Ponadto, w badaniu prowadzono analizę bezpieczeństwa i ocenę jakości życia związane ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*). Pełna lista ocenianych punktów końcowych wraz z ich definicjami przedstawiona jest w tabelarycznej charakterystyce badania, zamieszczonej w załączniku.

Zaplanowano uwzględnienie w analizie skuteczności klinicznej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, których analizowano zgodnie z przypisaną grupą (populacja ITT). Natomiast, bezpieczeństwo oceniano w populacji randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, zgodnie z otrzymanym leczeniem (populacja bezpieczeństwa).

W wykorzystywanych źródłach danych odnaleziono wyniki wszystkich zdefiniowanych przez autorów badania analiz (trzy analizy *interim* i analiza końcowa). Informacje dotyczące głównych założeń tych analiz oraz terminów ich wykonania podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Analizy prowadzone w ramach badania KEYNOTE-811 (Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024).

Analiza	Planowany termin wykonania	Główne założenia	Czas wykonania, okres obserwacji	Źródła danych
Pierwsza analiza <i>interim</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>po uzyskaniu <math>\geq 8,5</math> miesięcy obserwacji dla pierwszych 260 chorych włączonych do badania</li> <li>około 22,5 miesiąca po randomizacji pierwszego pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza ORR (testowanie hipotezy)<sup>1</sup></li> </ul>	DCO 17.06.2020 Mediana 9,9 miesiąca (zakres: 0,1-19,4) <sup>2, 3</sup>	Janjigian 2021
Druga analiza <i>interim</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>po wystąpieniu 542 zdarzeń dla PFS i upływie ok. 9 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta</li> <li>około 37 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza PFS i OS</li> </ul>	DCO 25.05.2022 Mediana: 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3) <sup>4</sup>	Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023, Janjigian 2024a
Trzecia analiza <i>interim</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>po wystąpieniu 606 zdarzeń dla PFS i upływie ok. 18 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta</li> <li>około 46 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Końcowa analiza PFS, śródkresowa analiza OS</li> </ul>	DCO 29.03.2023 Mediana: 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4) <sup>5</sup>	Janjigian 2023
Analiza końcowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>po wystąpieniu 551 zgonów i upływie ok. 28 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta</li> <li>około 56 miesięcy po randomizacji pierwszego pacjenta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Końcowa analiza OS</li> </ul>	DCO 20.03.2024 Mediana: 50,2 miesiąca (zakres: 31,1-64,4)	Janjigian 2024, Janjigian 2024b, Rha 2025

1 na tym etapie nie oceniano PFS i OS;

2 dane dla populacji ITT [217 vs 217]; dane z podziałem na grupy leczenia: 8,4 miesiąca (zakres: 0,1-19,0) w grupie PEMBRO+SoC vs 7,7 miesiąca (zakres: 0,5-17,9) w grupie PBO+SoC; w przypadku populacji uwzględnionej w analizie skuteczności (*efficacy population*, 133 vs 131), obejmującej pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji, mediana obserwacji wyniosła 12,0 miesiąca (zakres: 8,5-19,4), 11,1 miesiąca (zakres: 2,2-19,0) dla grupy interwencji i 10,4 miesiąca (zakres: 0,5-17,9) dla grupy kontrolnej;

3 analiza wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania.

4 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;

5 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.

W badaniu KEYNOTE-811 ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR, *blinded independent central review*) według kryteriów RECIST 1.1 (analiza punktów końcowych) oraz przez lokalnych badaczy według iRECIST (na potrzeby podejmowania decyzji terapeutycznych). Każdorazowo obrazowanie, na podstawie którego prowadzono ocenę powinno objąć co najmniej klatkę piersiową, jamę brzuszną i miednicę mniejszą, a preferowaną metodą oceny jest tomografia komputerowa. Dopuszczalne jest jednak obrazowanie jamy brzusznej i miednicy mniejszej ze pomocą MRI z kontrastem, przy występowaniu przeciwwskazań do zastosowania TK z kontrastem lub jeśli tak nakazuje lokalna praktyka kliniczna. W przypadku zmian zlokalizowanych w mózgu, preferowaną

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  $\geq 1$

metodą oceny jest MRI. Jeśli jest to możliwe, u danego pacjenta każdorazowo należy wykorzystywać taką samą metodę obrazowania. Badanie skryningowe powinno zostać wykonane w ciągu 28 dni przed randomizacją. Następnie, w trakcie badania, odpowiednie badania obrazowe oceniające zaawansowanie choroby nowotworowej należy wykonywać w następujących punktach czasowych: po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 6 tygodni, lub częściej, jeśli jest to wskazane klinicznie. Przy odnotowaniu odpowiedzi na leczenie, wskazane jest powtórzenie badania obrazowego po co najmniej 4 tygodniach, w celu jej potwierdzenia. Okresowa ocena zaawansowania nowotworu powinna być prowadzona do czasu udokumentowania progresji choroby (zidentyfikowana przez badacza, zweryfikowana przez BICR), rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wycofania zgody pacjenta lub zgonu, albo decyzji sponsora. Ponadto, pacjenci mieli wypełniać kwestionariusze służące do oceny jakości życia w 1, 2, 3, 4 i 5 cyklu, a następnie co drugi cykl (przez pierwszy rok badania lub do czasu zakończenia leczenia, którekolwiek wystąpi wcześniej) i na wizycie końcowej (30 dni po zakończeniu terapii). Monitorowanie pacjentów pod kątem bezpieczeństwa prowadzono od randomizacji, przez cały okres leczenia i 30 dni po zakończeniu terapii (w przypadku SAEs i AESI: okres obserwacji wydłużano do 90 dni po zakończeniu leczenia lub 30 dni po zakończeniu leczenia, jeśli pacjent rozpoczął kolejną terapię przeciwnowotworową). Po zakończeniu stosowania badanego leczenia z powodu progresji choroby lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, co 12 tygodnie zbierano dane odnośnie przeżycia, aż do wystąpienia zgonu pacjenta, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania.

W ramach skryningu, u wszystkich osób oceniano status HER2 guza za pomocą badania immunohistochemicznego i/lub hybrydyzacji *in situ*/fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ocena w laboratorium centralnym). Wykonywany test immunohistochemiczny to badanie półilościowe służące do wykrywania nadmiernej ekspresji białka HER2 w tkance nowotworowej. W zależności od intensywności wybarwienia błon komórek nowotworowych, wynik testu (status HER2) raportowany jest jako: 0 (ujemny), 1+ (ujemny), 2+ (niejednoznaczny) lub 3+ (dodatni). W przypadku niejednoznacznego wyniku badania immunohistochemicznego, w celu rozstrzygnięcia statusu HER2 należy wykonać badanie cytogenetyczne oceniające występowanie amplifikacji genu HER2 (hybrydyzacja *in situ*/fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*). W tym teście dokonuje się pomiaru liczby kopii genu HER2 oraz genu CEP17. Dodatni wynik testu to stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 wynoszący  $\geq 2,0$ . Wynik badania hybrydyzacji *in situ* może zostać również uznany za dodatni u pacjentów ze stosunkiem sygnałów HER2/CEP17  $< 2,0$  i liczbą kopii genu HER2  $> 6$ . Na potrzeby kwalifikacji pacjentów do badania status HER2+ zdefiniowano jako: dodatni wynik testu immunohistochemicznego (IHC 3+) lub niejednoznaczny wynik testu immunohistochemicznego (IHC 2+) w połączeniu z dodatnim wynikiem testu hybrydyzacji

*in situ* lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*. Podczas skryningu oceniano ponadto status ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (ocena w laboratorium centralnym za pomocą testu *IHC 22C3 pharmDx assay* [Agilent Technologies]). Wyniki raportowano jako łączny wynik dodatni (CPS, *combined positive score*), tj. liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórki nowotworowe, limfocyty i makrofagi) podzielona przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych, pomnożona razy 100. Do wykonania oceny konieczne było występowanie co najmniej 100 żywych komórek nowotworowych w badanej próbce. Jak wspomniano powyżej, do badania włączano pacjentów, bez względu na status ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wymagano jedynie, aby status ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacyjnych wykorzystywanych w procesie randomizacji: status PD-L1-dodatni [CPS  $\geq$  1] vs PD-L1-ujemny [CPS < 1]).

Randomizacja metodą permutacji blokowej została przeprowadzona centralnie, za pomocą interaktywnego głosowego/sieciowego systemu odpowiedzi (IxRS, *Interactive voice/web Response System*). Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup, otrzymujących pembrolizumab dodany do terapii standardowej lub leczenie standardowe + placebo (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC). W procesie randomizacji zastosowano stratyfikację względem regionu geograficznego (Europa, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata), statusu ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS  $\geq$  1] vs ujemny [CPS < 1]) oraz stosowanego schematu chemioterapii (FP vs CAPOX).

W grupie interwencji, pacjentów leczono pembrolizumabem w dawce 200 mg stosowanym w powtarzanych co 3 tygodnie wlewach dożylnych (w 1. dniu każdego cyklu). W grupie kontrolnej z kolei pacjentom podawano dopasowane do pembrolizumabu placebo, które dawkowano w identyczny sposób. Ponadto, wszyscy pacjenci stosowali standardowe leczenie obejmujące podawanie trastuzumabu oraz chemioterapii zawierającej pochodne fluoropirymidyny i platyny. Przed randomizacją, badacz musiał wybrać jeden z dopuszczalnych schematów chemioterapii: FP (cisplatyna + 5-fluorouracyl) lub CAPOX (oksaliplatyna + kapecytabina). Leczenie przydzielone w wyniku randomizacji stosowano do czasu otrzymania 35 cykli pembrolizumabu/placebo (około 2 lat) lub do wystąpienia jednego z następujących: potwierdzona progresja choroby, nieakceptowalna toksyczność, decyzja badacza, wycofanie pacjenta z badania. Ponadto, leczenie powinno zostać odstawione w sytuacji przerwania leczenia na > 12 kolejnych tygodni (z wyjątkiem przypadków, w których sponsor wyraził zgodę na kontynuowanie terapii) lub nieprzestrzegania wymagań protokołu (*noncompliance*). Zakończenie leczenia można rozważyć u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR), pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów.

W badaniu *KEYNOTE-811* zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Taki stan utrzymywano do czasu zakończenia zbierania danych, zidentyfikowania odstępstw od protokołu i wykonania końcowej analizy. Wprowadzenie zaślepienia było możliwe dzięki zastosowaniu kontroli placebo (sól fizjologiczna lub dekstroza), o wyglądzie identycznym do pembrolizumabu i takim samym schemacie dawkowania. Podawanie pembrolizumabu i placebo było wykonywane przez zaślepiony, wykwalifikowany personel.

Jakość badania *KEYNOTE-811* oceniano w 5-punktowej skali Jadada. Ze względu na prawidłowy sposób randomizacji, zastosowanie podwójnego zaślepienia oraz opis wykluczenia pacjentów, próbie przyznano najwyższą możliwą ocenę w skali Jadada – 5 punktów.

W tabeli poniżej przedstawiona ocenę jakości badania *KEYNOTE-811* w skali Jadada wraz z komentarzami.

Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *KEYNOTE-811* (Chung 2021, Janjigian 2023).

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>KEYNOTE-811</i> (Chung 2021, Janjigian 2023)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja metodą permutacji blokowej, wykonana za pomocą interaktywnego głosowego/sieciowego systemu odpowiedzi (IxRS, <i>Interactive voice/web Response System</i> ) w stosunku 1:1. do grup PEMBRO + SoC vs PBO + SoC  Czynniki stratyfikacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ region geograficzny (Europa, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata),</li> <li>▪ status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS ≥ 1] vs ujemny [CPS &lt; 1]),</li> <li>▪ schemat chemioterapii (FP vs CAPOX)).</li> </ul>	Zaślepienie: podwójne: pacjenta i badacza (osoby odpowiedzialne za podanie leczenia oraz ocenę kliniczną).  Pembrolizumab i dopasowane do niego placebo miały identyczny wygląd oraz dawkowanie, aby zachować zaślepienie.	Tak

Skryningowi pod kątem spełnienia kryteriów selekcji do kohorty globalnej badania *KEYNOTE-811* poddano 1327 osób. Na tym etapie wykluczono 629 pacjentów, do najczęstszych przyczyn wyłączenia należały: brak potwierdzenia statusu HER2-dodatniego raka (n=336), nieuzyskanie świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu (n=88), nieodpowiednia czynność narządowa (n=76), zły stan sprawności chorego (ocena inna niż 0 lub 1 według ECOG) (n=32) oraz wcześniejsze otrzymanie leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (n=22). Ostatecznie, w procesie randomizacji uwzględniono 698 pacjentów, w tym 350 chorych przydzielono do grupy interwencji (PEMBRO+SoC) a 348 chorych – do grupy kontrolnej (PBO+SoC).

Przypisane leczenie otrzymały wszystkie osoby włączone do grupy interwencji oraz 346 chorych z grupy kontrolnej (99,4%).

Pierwsza analiza *interim* została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Do tego czasu randomizacji w stosunku 1:1 poddano 434 pacjentów. Wszystkich 217 pacjentów z grupy PEMBRO+SoC oraz 216 z 217 chorych w grupie kontrolnej otrzymało co najmniej jedną dawkę przypisanego leku. Zgodnie z planem, w analizie skuteczności klinicznej uwzględniono pierwszych 264 pacjentów zakwalifikowanych do badania i poddanych randomizacji, liczebność ocenianych grup (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC) wyniosła odpowiednio 133 vs 131 osób. Kolejne analizy (druga i trzecia analiz *interim* oraz analiza końcowa) zostały wykonane już po włączeniu i randomizacji wszystkich pacjentów (698 osób).

W momencie zakończenia zbierania danych dla analizy końcowej (20.03.2024) leczenie kontynuowało 11 chorych z grupy PEMBRO+SoC (3,1%) oraz 4 pacjentów z grupy PBO+SoC (1,1%). Pozostali chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku zakończyli już terapię, przy czym zaplanowane 35 cykli pembrolizumabu lub placebo otrzymało 50 osób (14,3%) z grupy interwencji oraz 30 chorych (8,6%) z grupy kontrolnej, a u kolejnych 289 osób leczonych PEMBRO+SoC (82,6%) i 312 chorych otrzymujących PBO+SoC (89,7%) leczenie zostało odstawione przed ukończeniem zaplanowanej terapii. Najczęściej, przedwczesne zakończenie leczenia wynikało z wystąpienia progresji choroby (55,4% w grupie PEMBRO+SoC vs 67,5% w grupie PBO+SoC), rzadziej było to spowodowane występowaniem AEs (10,3% vs 9,5%), progresją kliniczną (7,7% vs 5,7%), wycofaniem zgody pacjenta (4,9% vs 4,0%), decyzją lekarza (2,3% vs 1,4%) lub odstępstwem od protokołu (1,7% vs 1,4%). U jednego pacjenta z grupy interwencji leczenie PEMBRO+SoC zostało przerwane po wystąpieniu całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR).

W kolejnej tabeli zebrano informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniu *KEYNOTE-811*, dla końcowej analizy, a także dla uwzględniających krótsze okresy obserwacji pierwszej, drugiej i trzeciej analizy *interim*.

Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu *KEYNOTE-811*; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2021, EPAR Keytruda 2023, Janjigian 2023, Janjigian 2024*).

Etap badania	KEYNOTE-811 <sup>A</sup>	
	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
Ramy czasowe badania	05.10.2018-20.03.2024 <sup>1</sup>	
Skryning	<p>Ogółem skryningowi poddano 1327 pacjentów.</p> <p>Na tym etapie wykluczono 629 osób:</p> <p>Do przyczyny wyłączenia należały: brak statusu HER2+ (n=336), brak uzyskania świadomej zgody na udział w badaniu (n=88), nieodpowiednia czynność narządowa (n=76), stan</p>	

**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  $\geq$  1

Etap badania	KEYNOTE-811 <sup>^</sup>	
	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
	<p>sprawności inny niż ECOG 0 lub 1 (n=32), otrzymanie wcześniejszego leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (n=22), brak choroby mierzalnej według kryteriów RECIST 1.1 (n=20), nie wykonano odpowiednich badań obrazowych przez badacza lub inną wykwalifikowaną osobę (n=17), brak próbki tkanki nowotworowej wystarczającej do oceny statusu ekspresji PD-L1 i analizy MSI (N=16), zakażenie wirusowe w wywiadzie lub aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego (n=14), spodziewana długość życia nie przekraczająca 6 miesięcy (n=12), inne przyczyny (n=56)<sup>2</sup>.</p> <p>Uwaga: jedna osoba mogła mieć więcej niż jedną przyczynę wyłączenia.</p>	
<b>pierwsza analiza interim, DCO 17.06.2020</b>		
Dane dla pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania i poddanych randomizacji, uwzględnionych w pierwszej analizie skuteczności ( <i>efficacy population</i> )		
Randomizacja	133 (100%)	131 (100%)
Otrzymanie leczenia	133 (100%)	130 (99,4%)
Zakończenie leczenia <sup>3</sup>	79 (59,4%)	93 (71,5%)
- AEs	7 (5,3%)	10 (7,7%)
- Progresja kliniczna	4 (3,0%)	9 (6,9%)
- Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia	2 (1,5%)	3 (2,3%)
- Decyzja lekarza	1 (0,8%)	2 (1,5%)
- Radiologiczna progresja	59 (44,4%)	64 (49,2%)
- Wycofanie zgody pacjenta	6 (4,5%)	5 (3,8%)
Kontynuacja leczenia	54 (40,6%)	37 (28,5%)
Dane dla wszystkich pacjentów włączonych do badania przed datą odcięcia danych.		
Randomizacja	217 (100%)	217 (100%)
Otrzymanie leczenia	217 (100%)	216 (99,5%)
Zakończenie leczenia <sup>3</sup>	90 (41,5%)	112 (51,9%)
- AEs	10 (4,6%)	14 (6,5%)
- Progresja kliniczna	6 (2,8%)	12 (5,6%)
- Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia	2 (0,9%)	3 (1,4%)
- Decyzja lekarza	1 (0,5%)	2 (0,9%)
- Radiologiczna progresja	65 (30,0%)	76 (35,2%)
- Wycofanie zgody pacjenta	6 (2,8%)	5 (2,3%)
Kontynuacja leczenia	127 (58,5%)	104 (48,1%)
Źródło	Janjigian 2021	
<b>druga analiza interim, DCO 25.05.2022</b>		
Randomizacja	698	

**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  $\geq$  1

Etap badania	KEYNOTE-811 <sup>^</sup>	
	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
	350 (100%)	348 (100%)
Otrzymanie leczenia	350 (100%)	346 (99,4%)
Ukończenie zaplanowanego leczenia <sup>6</sup>	24 (6,9%)	17 (4,9%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	257 (73,4%)	286 (82,2%)
- Progresja choroby	177 (50,6%)	217 (62,4%)
- AEs	35 (10,0%)	28 (8,0%)
- Progresja kliniczna	22 (6,3%)	21 (6,0%)
- CR	1 (0,3%)	0 (0,0%)
- Decyzja lekarza	4 (1,1%)	4 (1,1%)
- Wycofanie zgody pacjenta	13 (3,7%)	11 (3,2%)
- Odstępstwo od protokołu	5 (1,2%)	5 (1,4%)
Kontynuacja leczenia	69 (19,7%)	43 (12,4%)
Zakończenie udziału w badaniu	202 (57,7%)	214 (61,5%)
- Zgon	201 (57,4%)	211 (60,6%)
- Decyzja pacjenta	1 (0,3%)	3 (0,9%)
Analiza skuteczności <sup>4</sup>	350 (100%)	348 (100%)
Analiza bezpieczeństwa <sup>5</sup>	350 (100%)	346 (99,4%)
Źródło	EPAR Keytruda 2023	
<b>trzecia analiza interim, DCO 29.03.2023</b>		
Randomizacja	350 (100%)	348 (100%)
Otrzymanie leczenia	350 (100%)	346 (99,4%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	286 (81,7%)	304 (87,4%)
- Progresja choroby	191 (54,6%)	228 (65,5%)
- AEs	37 (10,6%) <sup>7</sup>	32 (9,2%) <sup>8</sup>
- Progresja kliniczna	27 (7,7%)	20 (5,7%)
- CR	1 (0,3%)	0 (0,0%)
- Decyzja lekarza	8 (2,3%)	6 (1,7%)
- Wycofanie zgody pacjenta	16 (4,6%)	13 (3,7%)
- Odstępstwo od protokołu	6 (1,7%)	5 (1,4%)
Kontynuacja udziału w badaniu	64 (18,3%)	42 (12,1%)

**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  $\geq$  1

Etap badania	KEYNOTE-811 <sup>^</sup>	
	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
- Ukończenie zaplanowanego leczenia <sup>6</sup>	39 (11,1%)	28 (8,0%)
- Kontynuowanie leczenia	25 (7,1%)	14 (4,0%)
Analiza skuteczności <sup>4</sup>	350 (100%)	348 (100%)
Analiza bezpieczeństwa <sup>5</sup>	350 (100%)	346 (99,4%)
Źródło	Janjigian 2023	
	analiza końcowa, DCO 20.03.2024	
Randomizacja	350 (100%)	348 (100%)
Otrzymanie leczenia	350 (100%)	346 (99,4%)
Ukończenie zaplanowanego leczenia <sup>6</sup>	50 (14,3%)	30 (8,6%)
Przedwczesne zakończenie leczenia	289 (82,6%)	312 (89,7%)
- Progresa choroby	194 (55,4%)	235 (67,5%)
- AEs	36 (10,3%) <sup>9</sup>	33 (9,5%) <sup>10</sup>
- Progresa kliniczna	27 (7,7%)	20 (5,7%)
- CR	1 (0,3%)	0 (0,0%)
- Decyzja lekarza	8 (2,3%)	5 (1,4%)
- Wycofanie zgody pacjenta	17 (4,9%)	14 (4,0%)
- Odstępstwo od protokołu	6 (1,7%)	5 (1,4%)
Kontynuacja leczenia	11 (3,1%)	4 (1,1%)
Analiza skuteczności <sup>4</sup>	350 (100%)	348 (100%)
Analiza bezpieczeństwa <sup>5</sup>	350 (100%)	346 (99,4%)
Źródło	Janjigian 2024	

1 05.10.2018 – data rozpoczęcia badania, 20.03.2024 – data zakończenia zbierania danych dla analizy końcowej;

2 „inne przyczyny” obejmują: brak stosowania odpowiedniej antykoncepcji, ciąża lub karmienie piersią (n=8); nagromadzenie płynu w jamach ciała, wymagające drenażu (n=7); objawowa niewydolność serca lub klinicznie istotna choroba serca (n=6); aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego lub rozpoznany niedobór odporności (n=6); znany inny nowotwór (n=5); wcześniejsze leczenie ICI lub stosowanie leków/urządzeń eksperymentalnych albo otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 4 tygodni od otrzymania pierwszej dawki badanego leku (n=5); poważna operacja w ciągu 28 dni przed randomizacją (n=4); znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (n=4); w wywiadzie: nieinfekcyjne zapalenie płuc lub aktywna gruźlica (n=4); słabo kontrolowana biegunka (n=2); neuropatia obwodowa w 1 stopniu nasilenia lub wyższym (n=2); radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją (n=1); nadwrażliwość na pembrolizumab (dowolny składnik leku) w 3 stopniu nasilenia lub wyższym (n=1); przebytej allogenicznej transplantacji narządu (n=1);

3 dotyczy pacjentów, którzy zakończyli stosowanie wszystkich leków wchodzących w skład stosowanej terapii skojarzonej;

4 analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT (*intention to treat*), tj. w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, analizowanych zgodnie z przypisanym leczeniem;

5 analiza przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

6 35 cykli pembrolizumabu/placebo;

7 w tym 2 zdarzenia związane z COVID-19;

8 w tym 3 zdarzenia związane z COVID-19;

9 w tym 2 zdarzenia związane z COVID-19;

10 w tym 3 zdarzenia związane z COVID-19.

**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  $\geq$  1

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *KEYNOTE-811* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki tej analizy dla najważniejszych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *KEYNOTE-811* według narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
HRQoL	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione na niskie. Proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację blokową, pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego (Europa, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata), statusu ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS  $\geq 1$ ] vs ujemny [CPS  $< 1$ ]) i schematu chemioterapii (FP vs CAPOX). Utajenie alokacji utrzymano dzięki centralnemu przeprowadzeniu randomizacji, z wykorzystaniem interaktywnego głosowego/sieciowego systemu odpowiedzi (IxRS). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie względem stosowanej interwencji, obejmujące pacjentów i badaczy (osoby odpowiedzialne za podanie leku oraz wykonujące ocenę kliniczną). Taki stan utrzymywano do czasu zakończenia zbierania danych, odnotowania odstępstw od protokołu i wykonania końcowej analizy. Przy ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody analityczne – skuteczność kliniczną oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (analiza ITT), przy czym w ocenie HRQoL uwzględniono tych pacjentów, którzy odpowiedzieli na pytania zawarte w zadanych kwestionariuszach. Natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (zgodnie z otrzymanym leczeniem). W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z

odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione zostało na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

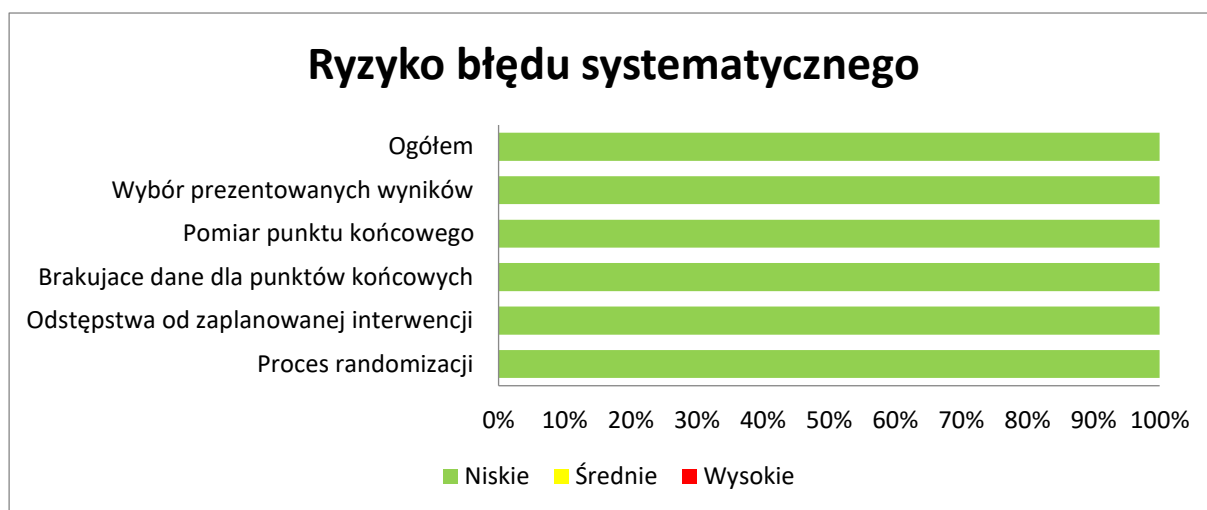
Dla większości punktów końcowych uwzględnionych w analizie dane były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Do czasu zakończenia zbierania danych dla analizy końcowej mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 4,9% w grupie PEMBRO+SoC vs 4,0% w grupie PBO+SoC, decyzja badacza: 2,3% vs 1,4%). Żaden pacjent nie został utracony z obserwacji. Zgodnie z przyjętymi założeniami, analizę skuteczności klinicznej (OS, PFS, ORR) prowadzono zgodnie z podejściem ITT (w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji), a bezpieczeństwo analizowano w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku, co stanowiło 100% grupy interwencji oraz 99,4% grupy kontrolnej. Pewne ograniczenia w dostępności danych dotyczyły jedynie oceny HRQoL. Ogółem, w ocenie uwzględniono 685 z 689 włączonych pacjentów, a odsetki chorych wypełniających zadane kwestionariusze wynosiły  $> 92\%$  wyjściowo i  $> 55\%$  po 24 tygodniach leczenia. Niemniej jednak, spadek liczby pacjentów wypełniających kwestionariusze HRQoL w czasie jest zjawiskiem typowym dla długoterminowych badań klinicznych. Znacznie przyczynia się do tego występująca w czasie utrata pacjentów z badania. Należy zauważyć, że nie odnotowano istotnych dysproporcji w zakresie wypełniania kwestionariuszy pomiędzy grupami, a w badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, co zwiększa wiarygodność prowadzonej oceny. Nie jest prawdopodobne, aby brak danych dla części pacjentów mógł być zależny od uzyskanych wartości. W związku z powyższym, ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych oceniono jako niskie dla wszystkich punktów końcowych.

W analizie ocenianych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru, w przypadku OS istnieje jedna metoda pomiaru, występowanie progresji choroby i odpowiedź na leczenie było oceniane przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR) przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST 1.1, HRQoL oceniano za pomocą wypełnianych przez pacjenta, zwalidowanych kwestionariuszy, odpowiednich dla analizowanej populacji, a w ramach analizy bezpieczeństwo raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych, ocenianych według kryteriów CTCAE 4.0. Co więcej, osoby dokonujące pomiarów wymienionych punktów końcowych nie były świadome stosowanej interwencji, co znacznie zmniejszało możliwość zakłóceń w ich ocenie. Dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego zostało ocenione na niskie.

Analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikającego z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych.

Informacje dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *KEYNOTE-811* podsumowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *KEYNOTE-811*.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *KEYNOTE-811* włączano dorosłych pacjentów płci męskiej lub żeńskiej z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieleczonego, miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Wszyscy rekrutowani pacjenci powinni mieć potwierdzony status HER2-dodatni, zdefiniowany jako dodatni wynik testu immunohistochemicznego (IHC 3+) lub niejednoznaczny wynik testu immunohistochemicznego (IHC 2+) w połączeniu z dodatnim wynikiem testu hybrydyzacji *in situ*, ISH (lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, FISH). Wymienione badania powinny zostać wykonane w laboratorium centralnym z wykorzystaniem tkanki guza pierwotnego lub przerzutu. Do udziału w badaniu dopuszczano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby status ekspresji PD-L1 był znany (dodatni lub ujemny, co wykorzystywano na etapie stratyfikacji randomizacji). Z tego względu wszyscy włączani pacjenci musieli dostarczyć próbkę tkanki nowotworowej wystarczającą do oceny statusu ekspresji PD-L1 (i innych

analiz). Kolejna kryteria włączenia to: stwierdzenie choroby mierzalnej według RECIST 1.1 (ocena badacza), stan sprawności równy 0 lub 1 wg ECOG oraz spodziewana długość życia > 6 miesięcy. Ponadto, wszyscy chorzy musieli mieć adekwatną czynność narządową, zdefiniowaną na podstawie wyników odpowiednich badań laboratoryjnych. Wymagano również wykonania oceny czynności serca przed włączeniem do badania (12-odporowadzeniowe EKG oraz echokardiogram lub scyntygrafia bramkowana serca), pozwalającej na potwierdzenie prawidłowej czynności serca (m.in. frakcja wyrzutowa lewej komory, LVEF  $\geq$  55% oraz skorygowany odstęp QT obliczony według formuły Fridericia wynoszący  $\leq$  470 ms u kobiet i  $\leq$  480 ms u mężczyzn).

Do udziału w badaniu nie dopuszczano pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Dozwolona była jedynie wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją, przy braku dowodów na progresję choroby w tym okresie. Z badania wyłączano chorych ze znanymi, aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i/lub z karcynomatozą opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu, pod warunkiem utrzymywania się stanu stabilnego (radiologicznie i klinicznie) oraz braku konieczności leczenia steroidami przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia. Kolejnym kryterium wykluczenia była poważna nadwrażliwość ( $\geq$  3 stopnia) na pembrolizumab, trastuzumab, stosowane w badaniu chemioterapeutyki i/lub inne składniki wymienionych leków, a także białka mysie lub preparaty zawierające platynę. Niedopuszczalne było wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L1 albo lekiem celowanym na inny hamujący lub kostymulujący receptor limfocytów T. Niedopuszczalne było ponadto, aby rekrutowani pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 14 dni przed randomizacją (w przypadku paliatywnej radioterapii stosowanej przez  $\leq$  2 tygodnie konieczne jest zachowanie minimum 1-tygodniowego odstępu), przebyli poważną operację, biopsję otwartą lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją albo otrzymali żywą szczepionkę w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. Z badania wykluczano chorych z określonymi chorobami współistniejącymi, takimi jak inny nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat, aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat, aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego czy słabo kontrolowana biegunka (np. wodniste stolce, niekontrolowane wypróżnienia mimo leków, nasilenie w stopniu  $\geq$  2 i liczba wypróżnień  $\geq$  5 dziennie). Wykluczeni z badania powinni zostać wszyscy pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania leczenia standardowego oraz

osoby z aktywną lub klinicznie istotną chorobą serca (w tym: zastoinowa niewydolność serca z objawami klasy II według NYHA lub wyższej).

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *KEYNOTE-811* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *KEYNOTE-811* (Janjigian 2023).

<b>KEYNOTE-811</b> [na podstawie protokołu badania] ^	
<b>Kryteria włączenia</b>	
<b>Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego niere-sekcyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego</li> <li>▪ 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 tkanki guza pierwotnego lub przerzutu. Dodatni wynik testu ISH oznacza stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 wynoszący <math>\geq 2,0</math>. Wynik badania hybrydyzacji <i>in situ</i> może zostać uznany za dodatni u pacjentów ze stosunkiem sygnałów HER2/CEP17 <math>&lt; 2,0</math> i liczbą kopii genu HER2 <math>&gt; 6</math></li> <li>▪ 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 progresję<sup>1</sup>.</li> <li>▪ Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku</li> <li>▪ Spodziewana długość życia <math>&gt; 6</math> miesięcy</li> <li>▪ Dostarczenie próbek 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.</li> </ul>
<b>Kryteria demograficzne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat w dniu podpisywania świadomej zgody</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– czynność hematologiczna: ANC <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, PLT <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>, stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl lub <math>\geq 5,6</math> mmol/l</li> <li>– czynność nerek: stężenie kreatyniny <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) <math>\geq 60</math> ml/min<sup>3</sup> U pacjentów stosujących cisplatinę lub oksaliplatinę, w celu określenia akceptowalnego stężenia kreatyniny należy odnieść się do aktualnej odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</li> <li>– czynność wątroby: bilirubina całkowita <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym <math>&gt; 1,5 \times</math> GGN: bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN; AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN lub u pacjentów z przerzutami do wątroby <math>\leq 5 \times</math> GGN; stężenie albumin <math>\geq 2,5</math> g/dl</li> <li>– czynność układu krzepnięcia: INR lub APTT <math>\leq 1,5 \times</math> GGN— dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych</li> </ul> </li> <li>▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) <math>\geq 55\%</math> 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,</li> </ul> </li> </ul>

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  $\geq 1$

**KEYNOTE-811**  
[na podstawie protokołu badania] ^

- skorygowany odstęp QT obliczony według formuły Fridericia (QTcF) wynoszący  $\leq 470$  ms w przypadku kobiet i  $\leq 480$  ms w przypadku mężczyzn (średni wynik z 3 pomiarów, skorygowany o częstość akcji serca, z wykorzystaniem formuły Fridericia)

- 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 powinno 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,  $\geq 210$  dni po ostatniej dawce trastuzumabu lub  $\geq 180$  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 ciążyowego (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 ciążyowego z surowicy krwi.

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

- Uczestnik badania (lub jego ustawowo uznany przedstawiciel, jeśli dotyczy) musi dostarczyć udokumentowane wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu<sup>1</sup>.

**Kryteria wykluczenia**

**Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem**

- 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.
- Radioterapia w ciągu 14 dni przed randomizacją. Uczestnicy muszą być wyleczeni ze wszystkich działań niepożądanych z radioterapią, nie mogą wymagać stosowania kortykosteroidów i nie mogą mieć rozpoznanego zapalenia płuc wywołanego radioterapią. W przypadku paliatywnej radioterapii ( $\leq 2$  tygodnie radioterapii) stosowanej w leczeniu choroby poza ośrodkowym układem nerwowym, konieczne jest zachowanie minimum 1-tygodniowego odstępu
- 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, przy spełnieniu następujących warunków: stan stabilny 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
- Poważna nadwrażliwość ( $\geq 3$  stopnia nasilenia) na pembrolizumab, trastuzumab, stosowane w badaniu chemioterapeutyki i/lub inne składniki wymienionych leków, białka mysie lub preparaty zawierające platynę.
- 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**  
[na podstawie protokołu badania] ^

<b>Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Otrzymanie żywej lub żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku. Uwaga: szczepionki i niezawierające żywych drobnoustrojów są dozwolone.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przebycie allogenicznego przeszczepienia tkanki lub narządu litego.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznany dodatkowy nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat. Wyjątki obejmują następujące: rak podstawnokomórkowy skóry, rak płaskonabłonkowy skóry po leczeniu o założeniu radykalnym oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i>.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nieinfekcyjne zapalenie płuc wymagające leczenia steroidami w wywiadzie lub aktualnie występujące.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznana aktywna gruźlica w wywiadzie. Wykonywanie testów w kierunku gruźlicy nie jest konieczne, chyba że jest to wymagane przez lokalne organy sanitarne<sup>4</sup>.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.</li> </ul>
<b>Współistniejące stany lub choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Słabo kontrolowana biegunka (np. wodniste stolce, niekontrolowane wypróżnienia mimo leków, nasilenie w stopniu <math>\geq 2</math> i liczba wypróżnień <math>\geq 5</math> dziennie).</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktualnie lub w historii: dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej, 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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– poważna i niespodziewana reakcja na terapię zawierającą fluoropirymidynę w wywiadzie,</li> <li>– znacznie nasilona duszność spoczynkowa związana z zaawansowanym stadiem choroby lub powikłaniami wymagającymi podawania tlenu,</li> <li>– u pacjentów z klinicznie istotnym odwodnieniem należy unikać schematu leczenia zawierającego cisplatynę,</li> <li>– hipokaliemia, hipomagnezemia lub hipokalcemia,</li> <li>– pacjenci z oznakami neutropenii nie powinni zostać przypisani do schematu zawierającego oksaliplatynę zgodnie z lokalnie obowiązującymi Charakterystyką Produktu Leczniczego,</li> <li>– pacjenci z poważną leukopenią nie powinni zostać przypisani do schematu zawierającego kapecytabinę.</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropatia obwodowa &gt; 1 stopnia nasilenia.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rozpoznane zaburzenie psychiczne lub nadużywanie substancji, które zakłócałyby współpracę i przestrzeganie wymagań badania.</li> </ul>

**KEYNOTE-811**  
[na podstawie protokołu badania] ^

- 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,
  - Znane 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 sanitarne<sup>5</sup>.
  - Znane wirusowe zapalenie wątroby typu B w historii (definiowane jako HBsAg+) lub znane 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 sanitarne<sup>6</sup>.
- Pozostałe**
- 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 upłynę > 24 godziny, należy wykonać kolejny test ciążowy (z moczu lub surowicy), a jego wynik musi być ujemny, aby pacjentka mogła rozpocząć leczenie.
  - 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

^ dane pochodzące z protokołu badania KEYNOTE-811 [wersja z 08.09.2022], zamieszczonego jako załącznik do publikacji *Janjigian 2023*;  
 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.

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Po zakończeniu rekrutacji pacjentów do badania KEYNOTE-811, w populacji ITT uwzględniono 698 pacjentów. W wyniku randomizacji do grupy interwencji przypisano 350 pacjentów, a do grupy kontrolnej zakwalifikowano 348 pacjentów. Jak opisano powyżej, pełną zgodność z populacją docelową niniejszego raportu wykazywała wyodrębniona z populacji ogólnej badania KEYNOTE-811 podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Ta grupa chorych objęła 85% populacji ITT (594 osoby), liczebność analizowanych grup wyniosła 298 pacjentów włączonych do grupy PEMBRO+SoC i 296 chorych w grupie PBO+SoC.

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  $\geq$  1

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ( $CPS \geq 1$ ), zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana wieku włączonych pacjentów wyniosła 63 lata. Nieco ponad połowę analizowanej populacji stanowiły osoby poniżej 65 roku życia (58,4% grupy PEMBRO+SoC i 55,7% grupy PBO+SoC). W populacji ITT odnotowano zbliżone wyniki: mediana wieku pacjentów była równa 62 lata dla grupy interwencji oraz 63 lata dla grupy kontrolnej, a odsetki osób w wieku  $< 65$  lat wyniosły odpowiednio: 58,6% vs 55,2%. W każdej z grup odsetek pacjentów płci męskiej wynosił około 80% (subpopulacja pacjentów z  $CPS \geq 1$ : 80,5% w grupie PEMBRO+SoC vs 80,1% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 81% vs 80%), a większość włączonych chorych stanowiły osoby rasy białej (subpopulacja pacjentów z  $CPS \geq 1$ : 63,1% vs 62,2%; populacja ITT: 62% vs 61%) i osoby o przynależności etnicznej innej niż Hiszpańska lub Latynoska (subpopulacja pacjentów z  $CPS \geq 1$ : 86,9% vs 84,1%; populacja ITT: 88,3% vs 83,9%).

Zgodnie z protokołem, do badania włączano wyłącznie pacjentów ze stanem sprawności równym 0 lub 1 wg ECOG. W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ( $CPS \geq 1$ ) stan sprawności oceniono na 1 u 57,4% chorych włączonych do grupy PEMBRO+SoC oraz u 58,8% pacjentów w grupie PBO+SoC, a odsetki pacjentów ze stanem sprawności równym 0 wyniosły odpowiednio 42,6% vs 40,9% (brak danych dla jednego pacjenta z grupy kontrolnej). Natomiast, w populacji ITT, zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, stan sprawności 1 odnotowano u 58% włączonych chorych, a pozostałym 42% osób przyznano ocenę 0 według ECOG.

Około dwie trzecie analizowanej populacji, stanowiły osoby z guzem pierwotnie zlokalizowanym w żołądku (subpopulacja pacjentów z  $CPS \geq 1$ : 67,4% w grupie PEMBRO+SoC vs 66,6% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 69% vs 65%); u pozostałych pacjentów pierwotną lokalizacją nowotworu było połączenie żołądkowo-przełykowe. Ponad 97% pacjentów włączonych do badania miało chorobę w stadium przerzutowym. W subpopulacji pacjentów z  $CPS \geq 1$  od 0 do 2 przerzutów odnotowano u 50,0% chorych z grupy interwencji oraz u 58,1% z grupy kontrolnej. natomiast, w populacji ITT było to odpowiednio 51% vs 57% chorych. Wśród ocenianych pacjentów, najczęściej występował rak typu jelitowego (subpopulacja pacjentów z  $CPS \geq 1$ : 56,7% w grupie PEMBRO+SoC vs 53,4% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 57% vs 54%), raka żołądka typu rozlanego stwierdzono u kilkunastu procent chorych (subpopulacja pacjentów z  $CPS \geq 1$ : 18,8% vs 16,6%; populacja ITT: 19% vs 15%), u pozostałych pacjentów obecny był rak typu pośredniego/mieszanego lub jego typ był nieznan.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, status ekspresji PD-L1 został oceniony u wszystkich pacjentów włączonych do badania. W całej populacji ekspresję PD-L1 w tkance nowotworowej ( $CPS \geq 1$ )

stwierdzono u 298 z 350 chorych włączonych do grupy interwencji (85%) oraz u 296 z 348 pacjentów z grupy kontrolnej (85%) [subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS  $\geq$  1]. U pozostałych pacjentów nie wykazano ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (52/350 chorych z grupy PEMBRO+SoC [15%] vs 52/348 pacjentów z grupy PBO+SoC [15%]).

Kolejnym wymaganiem, które musiało zostać spełnione przez wszystkich pacjentów włączonych do badania było potwierdzenie statusu HER2+, który został zdefiniowany jako dodatni wynik testu immunohistochemicznego (IHC 3+) lub niejednoznaczny wynik testu immunohistochemicznego (IHC 2+) w połączeniu z dodatnim wynikiem testu hybrydyzacji *in situ* lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*. Zdecydowana większość chorych została zakwalifikowana przy zastosowaniu tak zdefiniowanych kryteriów; w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS  $\geq$  1 było to 99,3% chorych w grupie interwencji oraz 99,0% pacjentów w grupie kontrolnej, a w populacji ITT odpowiednio: 99,4% vs 99,1% osób. U pozostałych kilku pacjentów wyniki badań immunohistochemicznych i cytogenetycznych były niejednoznaczne, te osoby zostały zakwalifikowane po decyzji badacza.

Spośród dozwolonych schematów chemioterapii, w subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq$  1 schemat CAPOX (oksalipatyna + kapecytabina) otrzymywało 84,2% chorych włączonych do grupy interwencji oraz 85,5% z grupy kontrolnej. U pozostałych 15,8% chorych w grupie PEMBRO+SoC oraz 14,5% osób w grupie PBO+SoC stosowano schemat FP (cisplatyna + 5-fluorouracyl). W populacji ITT odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii standardowej były zbliżone: schemat CAPOX stosowano u 85% osób z grupy interwencji vs 86% chorych z grupy kontrolnej, a schemat FP odpowiednio u 15% vs 14% osób.

Informacje odnośnie charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811 zebrano w poniższej tabeli (dane dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS  $\geq$  1] i dla populacji ITT).

Tabela 15. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania KEYNOTE-811; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) i populacja ITT; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023).

Parametr	subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) <sup>1</sup>		populacja ITT <sup>2</sup>	
	PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348
<b>Charakterystyka demograficzna</b>				

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  $\geq$  1

Parametr	subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) <sup>1</sup>		populacja ITT <sup>2</sup>	
	PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348
Mediana (IQR) [lata]	63,0 <sup>3</sup>	63,0 <sup>4</sup>	62 (54-69) <sup>5</sup>	63 (55-70) <sup>6</sup>
Średnia (SD) [lata]	60,6 (11,8)	61,4 (10,8)	60,4 (11,8) <sup>^</sup>	61,7 (10,8) <sup>^</sup>
Podgrupa wie- kowa – podział I, n (%)	< 65 lat	174 (58,4%)	165 (55,7%)	205 (58,6%) <sup>^</sup>
	$\geq$ 65 lat	124 (41,6%) <sup>7</sup>	131 (44,3%) <sup>8</sup>	145 (41%) <sup>9</sup>
Podgrupa wie- kowa – podział II, n (%)	18-39 lat	16 (5,4%)	12 (4,1%)	19 (5,4%) <sup>^</sup>
	40-49 lat	34 (11,4%)	27 (9,1%)	44 (12,6%) <sup>^</sup>
	50-59 lat	59 (19,8%)	86 (29,1%)	73 (20,9%) <sup>^</sup>
	60-69 lat	118 (39,6%)	92 (31,1%)	135 (38,6%) <sup>^</sup>
	70-79 lat	67 (22,5%)	73 (24,7%)	74 (21,1%) <sup>^</sup>
	$\geq$ 80 lat	4 (1,3%)	6 (2,0%)	45(1,4%) <sup>^</sup>
<u>Płeć, n (%)</u>				
Mężczyźni, n (%)	240 (80,5%)	237 (80,1%)	284 (81%)	280 (80%)
Kobiety, n (%)	58 (19,5%)	59 (19,9%)	66 (19%)	68 (20%)
<u>Rasa, n (%)</u>				
Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	5 (1,7%)	6 (2,0%)	5 (1%)	6 (2%)
Azjatycka	97 (32,6%)	97 (32,8%)	119 (34%)	121 (35%)
Czarna lub Afroamerykanie	2 (0,7%)	2 (0,7%)	2 (1%)	2 (1%)
>1 rasa	5 (1,7%)	4 (1,4%)	6 (2%)	5 (1%)
Biała	188 (63,1%)	184 (62,2%)	218 (62%)	212 (61%)
Brak danych	1 (0,3%)	3 (1,0%)	0 (0%)	2 (1%)
<u>Region geograficzny, n (%)</u>				
Australia, Europa <sup>11</sup> , Izrael, Ame- ryka Płn.	97 (32,6%)	96 (32,4%)	113 (32%)	111 (32%)
Azja	96 (32,2%)	96 (32,4%)	118 (34%)	119 (34%)
Reszta świata	105 (35,2%)	104 (35,1%)	119 (34%)	118 (34%)
<u>Przynależność etniczna, n (%)</u>				
Hiszpańska lub Latynoska	36 (12,1%)	41 (13,9%)	38 (10,9%) <sup>^</sup>	45 (12,9%) <sup>^</sup>
Inna niż Hiszpańska lub Latynoska	259 (86,9%)	249 (84,1%)	309 (88,3%) <sup>^</sup>	292 (83,9%) <sup>^</sup>
Nie raportowano	1 (0,3%)	5 (1,7%)	1 (0,3%) <sup>^</sup>	10 (2,9%) <sup>^</sup>
Nieznana	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,6%) <sup>^</sup>	1 (0,3%) <sup>^</sup>
<u>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</u>				
0	127 (42,6%)	121 (40,9%)	146 (42%)	146 (42%)
1	171 (57,4%)	174 (58,8%)	204 (58%)	202 (58%)

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  $\geq$  1

Parametr	subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) <sup>1</sup>		populacja ITT <sup>2</sup>	
	PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348
Brak danych	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Charakterystyka kliniczna</b>				
<u>Pierwotna lokalizacja guza, n (%)</u>				
Połączenie żołądkowo-przełykowe	97 (32,6%)	99 (33,4%)	110 (31%)	122 (35%)
Żołądek	201 (67,4%)	197 (66,6%)	240 (69%)	226 (65%)
<u>Stopień zaawansowania klinicznego [aktualnie], n (%)</u>				
IIB	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%) <sup>^</sup>	0 (0,0%) <sup>^</sup>
IIIA	2 (0,7%)	1 (0,3%)	2 (0,6%) <sup>^</sup>	1 (0,3%) <sup>^</sup>
IIIB	5 (1,7%)	1 (0,3%)	5 (1,4%) <sup>^</sup>	2 (0,6%) <sup>^</sup>
IIIC	0 (0,0%)	3 (1,0%)	2 (0,6%) <sup>^</sup>	3 (0,9%) <sup>^</sup>
IV	290 (97,3%)	291 (98,3%)	340 (97,1%) <sup>^</sup>	342 (98,3%) <sup>^</sup>
<u>Status choroby, n (%)</u>				
Choroba miejscowo zaawansowana	8 (2,7%)	6 (2,0%)	10 (2,9%) <sup>^</sup>	7 (2,0%) <sup>^</sup>
Choroba przerzutowa	290 (97,3%)	290 (98,0%)	340 (97,1%) <sup>^</sup>	341 (98,0%) <sup>^</sup>
<u>Liczba miejsc przerzutowych, n (%)</u>				
0-2	149 (50,0%)	172 (58,1%)	179 (51%)	198 (57%)
$\geq$ 3	149 (50,0%)	124 (41,9%)	171 (49%)	150 (43%)
<u>Podtyp histologiczny, n (%)</u>				
Typ rozlany	56 (18,8%)	49 (16,6%)	68 (19%)	51 (15%)
Typ jelitowy	169 (56,7%)	158 (53,4%)	198 (57%)	188 (54%)
Pośredni	73 (24,5%)	89 (30,1%)	83 (24%)	109 (31%)
Nieznany	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (<1%)	0 (0%)
<u>[Redacted]</u>				
Tak	36 (12,1%)	48 (16,2%)	51 (15%)	63 (18%)
Nie	262 (87,9%)	248 (83,8%)	299 (85%)	285 (82%)
<u>[Redacted]</u>				
CPS $\geq$ 1	298 (100%)	296 (100%)	298 (85%)	296 (85%)
CPS < 1	0 (0%)	0 (0%)	52 (15%)	52 (15%)
<u>Status HER2<sup>13</sup>, n (%)</u>				
IHC 1+	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (<1%) <sup>14</sup>	1 (<1%) <sup>14</sup>
IHC 2+, ISH niejednoznaczny	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (<1%)
IHC 2+, ISH ujemny	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (<1%) <sup>14</sup>	1 (<1%) <sup>14</sup>

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  $\geq$  1

Parametr	subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) <sup>1</sup>		populacja ITT <sup>2</sup>	
	PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=348
IHC 2+, ISH dodatni	51 (17,1%)	68 (23,0%)	62 (18%)	84 (24%)
IHC 3+	245 (82,2%)	225 (76,0%)	286 (82%)	261 (75%)
<u>Status niestabilności mikrosatelitarnej<sup>15</sup>, n (%)</u>				
Wysoka	6 (2,0%)	2 (0,7%)	6 (2%)	2 (1%)
Nie-wysoka	282 (94,6%)	280 (94,6%)	326 (93%)	329 (95%)
Nieznany	10 (3,4%)	14 (4,7%)	18 (5%)	17 (5%)
<u>Wymiary zmian nowotworowych (tumour burden), n (%)</u>				
< mediany	139 (46,6%)	139 (47,0%)	162 (46%)	166 (48%)
$\geq$ mediany	147 (49,3%)	146 (49,3%)	171 (49%)	170 (49%)
Brak danych	12 (4,0%)	11 (3,7%)	17 (5%)	12 (3%)
<u>Schemat chemioterapii, n (%)</u>				
CAPOX	251 (84,2%)	253 (85,5%)	297 (85%)	299 (86%)
FP	47 (15,8%)	43 (14,5%)	53 (15%)	49 (14%)

<sup>^</sup> źródło danych: EP AR Keytruda 2024;

<sup>1</sup> dane pochodzące z EPAR Keytruda 2023;

<sup>2</sup> na podstawie publikacji Janjigian 2023, dane zgodne z informacjami zamieszczonymi w pozostałych źródłach danych; tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, dane pochodzą z publikacji Janjigian 2023, niektóre dane zaczerpnięto z dokumentu EPAR Keytruda 2023, co każdorazowo zostało odpowiednio zaznaczone.

<sup>3</sup> zakres: 19-85;

<sup>4</sup> zakres: 32-85;

<sup>5</sup> dodatkowe dane dostępne w EPAR Keytruda 2023: zakres: 19-85;

<sup>6</sup> dodatkowe dane dostępne w EPAR Keytruda 2023: zakres: 32-85;

<sup>7</sup> w tym 101 pacjentów w wieku 65-74 lat, 22 pacjentów w wieku 75-84 lat i 1 pacjent 85+;

<sup>8</sup> w tym 104 pacjentów w wieku 65-74 lat, 26 pacjentów w wieku 75-84 lat i 1 pacjent 85+;

<sup>9</sup> dodatkowe dane dostępne w EPAR Keytruda 2023: w tym 117 pacjentów w wieku 65-74 lat, 27 pacjentów w wieku 75-84 lat i 1 pacjent 85

<sup>10</sup> dodatkowe dane dostępne w EPAR Keytruda 2023: w tym 121 pacjentów w wieku 65-74 lat, 34 pacjentów w wieku 75-84 lat i 1 pacjent 85

<sup>11</sup> w EPAR Keytruda 2023 opisana jako „Europa Zachodnia”, co obejmuje następujące: Belgia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania, Irlandia, Łotwa, Litwa i jest zgodne z terminem „Europa” zdefiniowanym w protokole badania na potrzeby stratyfikacji randomizacji (EPAR Keytruda 2023);

<sup>12</sup> status ekspresji PD-L1 wyrażano jako CPS (combined positive score) definiowany jako liczba komórek wykazujących ekspresję PD-L1 (kom. nowotworowe, limfocyty, makrofagi) dzielona przez całkowitą liczbę żywych komórek i pomnożona razy 100;

<sup>13</sup> status HER2-dodatni definiowano jako wynik 3+ w teście immunohistochemicznym lub wynik 2+ w teście immunohistochemicznym w połączeniu z dodatnim wynikiem testu hybrydyzacji *in situ* lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*;

<sup>14</sup> pacjenci włączeni po decyzji badacza;

<sup>15</sup> wysoka niestabilność mikrosatelitarna (microsatellite instability high status) była zdefiniowana jako zmiana co najmniej 2 markerów (w porównaniu do kontroli), ocena PCR.

### 5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Zarówno do proponowanego programu lekowego, jak i do badania KEYNOTE-811 włączani mają być dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia

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  $\geq$  1

żołądkowo-przełykowego, zaawansowanym lub przerzutowym. W obu sytuacjach do leczenia kwalifikowani mogą być wyłącznie pacjenci, którzy nie otrzymali dotychczas leczenia systemowego z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej, dopuszczalna jest jedynie wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, pod warunkiem zachowania co najmniej 6-miesięcznego odstępu od jej zakończenia.

Do programu lekowego kwalifikowani mają być wyłącznie pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Natomiast, do badania *KEYNOTE-811* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jedynie, aby u wszystkich rekrutowanych pacjentów status ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacyjnych wykorzystywanych w procesie randomizacji). Niemniej jednak, poszukiwana grupa pacjentów (CPS  $\geq$  1) została wyodrębniona jako podgrupa populacji ogólnej badania (594 z 698 pacjentów, 85%), przedstawione zostały wyodrębnione dla niej charakterystyki wyjściowe oraz wyniki dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej, co umożliwiło wykonanie analiz dla tej grupy chorych.

Pozostałe kryteria włączenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego i do badania *KEYNOTE-811* były zgodne – w obu przypadkach kryteria kwalifikacji obejmowały: stan sprawności równy 0 lub 1 wg ECOG, nieobecność aktywnych przerzutów do OUN, brak innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem oraz wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią. Zarówno w programie lekowym, jak i w opisywanym badaniu wymagane jest wykluczenie stanów i schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazania do zastosowania leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna badania *KEYNOTE-811*.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu <i>KEYNOTE-811</i>	Wiarygodność zewnętrzna
<b>Kryteria kwalifikacji</b>		
Program lekowy dotyczy pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby	Potwierdzone rozpoznanie nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Wcześniejsze leczenie miejscowo	<b>ZGODNE</b> Zarówno do wnioskowanego programu lekowego, jak i do badania <i>KEYNOTE-811</i> kwalifikowani mają być pacjenci z wcześniej nieleczonym systemowo rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-

**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  $\geq$  1

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu KEYNOTE-811	Wiarygodność zewnętrzna
zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).	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.	przełykowego w stadium zaawansowanym (miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny lub przerzutowy).
wiek 18 lat i powyżej	Pacjenci płci w wieku $\geq 18$ lat	ZGODNE
histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego	ZGODNE
udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS ( <i>combined positive score</i> ) $\geq 1$	Stwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ) nie było kryterium wymaganym do kwalifikacji pacjentów do badania. Wymagano jednak, aby u wszystkich włączonych pacjentów oznaczony został status ekspresji PD-L1 za pomocą odpowiedniego testu (status ekspresji PD-L1 był jednym z czynników stratyfikacyjnych wykorzystywanych w procesie randomizacji: CPS $\geq 1$ vs $<1$ ). <u>Charakterystyka wyjściowa:</u> Wśród włączonych pacjentów, chorzy z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ) stanowili 85% populacji badania (594 z 698 pacjentów).	<b>CZĘŚCIOWO ZGODNE</b> Do wnioskowanego programu lekowego włączani mają być wyłącznie pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ). Natomiast, do badania KEYNOTE-811 włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Jednak, poszukiwana grupa pacjentów (CPS $\geq 1$ ) została wyodrębniona jako podgrupa populacji ogólnej badania (594 z 698 pacjentów, 85%) już na etapie stratyfikacji randomizacji. Dla tej podgrupy, przedstawione zostały charakterystyki wyjściowe oraz wyodrębnione wyniki dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej.
udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH))	Status HER2-dodatni definiowany jako 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 tkanki guza pierwotnego lub przerzutu.	ZGODNE
brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca	<u>Kryterium wykluczenia:</u> 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. Niedozwolone jest również stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w	ZGODNE

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  $\geq 1$

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu KEYNOTE-811	Wiarygodność zewnętrzna
	trakcie badania (dopuszczalne wyjątki obejmują m.in. krótkotrwałe leczenie GKS stosowane w celu opanowania zdarzeń niepożądanych lub jako premedykacja przed podaniem kontrastu dożylnego, oraz przewlekła terapia zastępcza GKS w dawkach nieprzekraczających 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik)	
możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST	Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza, na podstawie wykonanego badania obrazowego z kontrastem dożylnym).	ZGODNE
stan sprawności 0-1 według skali ECOG	Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku	ZGODNE
adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii	<p>Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia:</p> <p>czynność hematologiczna: ANC <math>\geq</math> 1500/<math>\mu</math>l, PLT <math>\geq</math> 100 000/<math>\mu</math>l, stężenie hemoglobiny <math>\geq</math>9 g/dl lub <math>\geq</math> 5,6 mmol/l</p> <p>czynność nerek: stężenie kreatyniny <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> GGN lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny <math>&gt;</math> 1,5 <math>\times</math> GGN: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) <math>\geq</math> 60 ml/min (u pacjentów stosujących cisplatinę lub oksaliplatinę, w celu określenia akceptowalnego stężenia kreatyniny należy odnieść się do aktualnej odpowiedniej ChPL)</p> <p>czynność wątroby: bilirubina całkowita <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> GGN lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym <math>&gt;</math> 1,5 <math>\times</math> GGN: bilirubina bezpośrednia <math>\leq</math> 1 <math>\times</math> GGN; AST i ALT <math>\leq</math> 2,5 <math>\times</math> GGN lub u pacjentów z przerzutami do wątroby <math>\leq</math> 5 <math>\times</math> GGN; stężenie albumin <math>\geq</math> 2,5 g/dl</p> <p>czynność układu krzepnięcia: INR lub APTT <math>\leq</math> 1,5 <math>\times</math> GGN— dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych.</p>	<p>ZGODNE</p> <p>Kryteria włączenia pacjentów do badania KEYNOTE-811, dotyczące wymaganej czynności narządowej są sformułowane bardziej szczegółowo niż zapisy programu lekowego. Zdefiniowane przez autorów badania wymagania odpowiadają ogólnie przyjętym normom określającym adekwatną wydolność kluczowych układów i narządów, pozwalającą na stosowanie leczenia bez zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta i należy je uznać za zgodne z zapisami programu lekowego.</p>
brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Poważna nadwrażliwość (<math>\geq</math> 3 stopnia nasilenia) na pembrolizumab, trastuzumab, stosowane w badaniu chemioterapeutyki i/lub inne składniki wymienionych leków, białka mysie lub preparaty zawierające platynę.</p> <p>Aktualnie lub w historii: dowolny stan</p>	<p>ZGODNE</p> <p>Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania pembrolizumabu zdefiniowanym w aktualnej ChPL (<i>ChPL Keytruda 2025</i>) jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, chlorowodorek jednowodny L-histydyny, sacharoza, polisorbitol)</p>

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu KEYNOTE-811	Wiarygodność zewnętrzna
	<p>(np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej, 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, hipokaliemię, hipomagnezemię lub hipokalcemię, 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.</p>	<p>80 [E433], woda do wstrzykiwań) – takich pacjentów wykluczano także z badania KEYNOTE-811 (jako kryterium wyłączenia podano wystąpienie nadwrażliwości <math>\geq 3</math> stopnia, a także dowolny stan, który mógłby spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego).</p> <p>Zarówno w próbie KEYNOTE-811, jak i w programie lekowym nie będą uwzględniani również pacjenci z dowolnym stanem będącym przeciwwskazaniem do zastosowania leczenia standardowego: trastuzumab, chemioterapia FP lub CA-POX<sup>^</sup>.</p>
nieobecność objawowych przerzutów do OUN	<p><u>Kryterium wykluczenia:</u> 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, przy spełnieniu następujących warunków: stan stabilny 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</p>	ZGODNE
nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Poważna nadwrażliwość (<math>\geq 3</math> stopnia nasilenia) na pembrolizumab, trastuzumab, stosowane w badaniu chemioterapeutyki i/lub inne składniki wymienionych leków, białka mysie lub preparaty zawierające platynę. Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat.</p>	ZGODNE  Jedynym przeciwwskazaniem do stosowania pembrolizumabu zdefiniowanym w aktualnej ChPL ( <i>ChPL Keytruda 2025</i> ) jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą – takich pacjentów wykluczano także z badania KEYNOTE-811 (jako kryterium wyłączenia podano wystąpienie

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  $\geq 1$

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu KEYNOTE-811	Wiarygodność zewnętrzna
	<p>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.</p> <p>Aktualnie lub w historii: dowolny stan, 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.</p> <p>Inne kryteria wykluczenia obejmują ponadto: aktywną lub klinicznie istotną chorobę serca oraz wybrane zakażenia (znane zakażenie HIV w historii, WZW typu B w historii lub aktywne WZW typu C, a także dowolne aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego) i okres ciąży lub karmienia piersią.</p>	<p>nadwrażliwości <math>\geq 3</math> stopnia, a także dowolny stan, który mógłby spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego). W ChPL dla pembrolizumabu zwrócono ponadto uwagę na konieczność wykluczenia ciąży, ryzyko występowania podczas leczenia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz konieczność unikania stosowania GKS podczas terapii pembrolizumabem – co również zostało uwzględnione w kryteriach włączenia do badania KEYNOTE-811.</p> <p>Zarówno z próby KEYNOTE-811, jak i z programu lekowego wykluczani mają być również pacjenci z dowolnym stanem będącym przeciwwskazaniem do zastosowania leczenia standardowego: trastuzumab, chemioterapia FP lub CAPOX. Wybrane schorzenia współistniejące <sup>^</sup>.</p>
nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego	<p><u>Kryterium wykluczenia:</u></p> <p>Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych).</p> <p>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.</p>	<b>ZGODNE</b>
nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	<p><u>Kryterium wykluczenia:</u></p> <p>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 założeniu radykalnym oraz rak szyjki macicy <i>in situ</i>.</p>	<b>ZGODNE</b>
zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL	Przez cały czas trwania badania i przez określony czas po zakończeniu leczenia wymagane jest stosowanie odpowiednio skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów obu płci, zgodnie z lokalnymi regulacjami obowiązującymi uczestników badań klinicznych.	<b>ZGODNE</b>

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu KEYNOTE-811	Wiarygodność zewnętrzna
wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią	Brak ciąży i karmienia piersią (w przypadku pacjentek płci żeńskiej, o potencjalnie rozrodczym wymagany jest ujemny wynik wysoce czułego testu ciążowego uzyskany w ciągu 24 godzin przed podaniem pierwszej dawki leku)	ZGODNE

<sup>^</sup> Zapisy programu lekowego oparte są na odpowiednich ChPL dla badanych leków.

Legenda:

pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności
----------------	--------------------	----------------

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję ocenianą w badaniu KEYNOTE-811 stanowił pembrolizumab dodany do leczenia standardowego stosowanego w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczołowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją HER2 (PEMBRO+SoC). Kontrolą było natomiast leczenie standardowe z placebo (PBO+SoC). Wspomniana terapia standardowa (SoC) stosowana przez wszystkich włączonych pacjentów obejmowała przeciwciało skierowane przeciwko białku HER2: trastuzumab oraz dwulekowy schemat chemioterapii wybierany przez badacza przed randomizacją, spośród następujących: cisplatyna + 5-fluorouracyl (FP) lub oksaliplatyna + kapecytabina (CAPOX).

W grupie interwencji pembrolizumab (PEMBRO) w dawce 200 mg stosowano dożylnie we wlewach powtarzanych co 3 tygodnie (w 1. dniu każdego cyklu). Z kolei, w grupie kontrolnej pacjentom podawano placebo dopasowane do pembrolizumabu, które dawkowano w taki sam sposób. Stosowany w obu grupach chorych trastuzumab podawano dożylnie, we wlewach powtarzanych co 3 tygodnie (w 1. dniu każdego cyklu), przy czym pierwsza dawka leku powinna być równa 8 mg/kg (dawka nasycająca), a każda kolejna – 6 mg/kg (dawki podtrzymujące). Dawkowanie chemioterapii wyglądało następująco:

- schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + 5-fluorouracyl i.v. w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu (leczenie cisplatyną może zostać ograniczone do 6 cykli, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, z kontynuacją stosowania 5-fluorouracylu tak jak określono powyżej),
- schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu (leczenie oksaliplatyną może zostać ograniczone do 6 lub 8 cykli, zgodnie z

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

lokalnie obowiązującymi wytycznymi, z kontynuacją stosowania kapecytabiny tak jak określono powyżej).

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej, przypisane leczenie kontynuowano do czasu otrzymania 35 cykli pembrolizumabu lub placebo (około 2 lat) lub do wystąpienia jednego z następujących: potwierdzona progresja choroby, nieakceptowalna toksyczność, decyzja badacza, wycofanie pacjenta z badania. Ponadto, leczenie powinno zostać odstawione w sytuacji przerwania leczenia na > 12 kolejnych tygodni (w wyjątkowych sytuacjach sponsor może wyrazić zgodę na kontynuowanie terapii) czy nieprzestrzegania wymagań protokołu (*noncompliance*). Zakończenie leczenia można rozważyć u spełniających określone kryteria pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona CR.

W protokole badania przewidziano możliwość zmian dawkowania leków w razie występowania nasilonych zdarzeń niepożądanych lub z innych przyczyn. W przypadku pembrolizumabu i trastuzumabu, dopuszcza się czasowe przerwanie leczenia lub trwałe zakończenie terapii, niedozwolone jest jednak zmniejszenie dawek wymienionych leków. jeśli jest to wymagane, możliwa jest redukcja dawki co najmniej jednego chemioterapeutyku, opóźnienie podania kolejnej dawki leku lub trwałe zakończenie terapii. Przy modyfikacjach dawkowania leków należy postępować zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

Informacje odnośnie dawkowania pembrolizumabu i pozostałych leków oraz zasady dotyczące leczenia towarzyszącego (niedozwolonego oraz dozwolonego z ograniczeniami) w badaniu *KEYNOTE-811* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniu *KEYNOTE-811*; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024*).

Parametr	Interwencja PEMBRO+SoC	Kontrola PBO+SoC
Dawkowanie leków	<p><b>PEMBRO + SoC (pembrolizumab + leczenie standardowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab (PEMBRO) i.v. w dawce 200 mg podawany co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu</li> <li>▪ 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,</li> <li>▪ Chemioterapia (CTH)<sup>1</sup>, wybór spośród następujących dopuszczalnych schematów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu<sup>2</sup> + 5-fluorouracyl i.v. w dawce</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>PBO + SoC (placebo + leczenie standardowe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo (PBO) dopasowane do pembrolizumabu, sól fizjologiczna lub dekstroza podawana dożylnie, co 3 tygodnie, w 1. dniu każdego cyklu</li> <li>▪ 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</li> <li>▪ Chemioterapia (CTH)<sup>1</sup>, wybór spośród następujących dopuszczalnych schematów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu<sup>2</sup> + 5-fluorouracyl i.v. w dawce</li> </ul> </li> </ul>

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

Parametr	Interwencja PEMBRO+SoC	Kontrola PBO+SoC
	800 mg/m <sup>2</sup> dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu	800 mg/m <sup>2</sup> dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu
	– schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m <sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu <sup>3</sup> + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu	– schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m <sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> 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.

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.

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.

#### Czas leczenia

Ponadto, leczenie powinno zostać odstawione w sytuacji przerwania leczenia na  $> 12$  kolejnych tygodni (z wyjątkiem przypadków, w których sponsor wyraził zgodę na kontynuowanie terapii) czy nieprzebrnięcia wymagań protokołu dotyczących stosowania leczenia lub innych procedur (*noncompliance*). Zakończenie leczenia można rozważyć u pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (CR), którzy otrzymali co najmniej 8 cykli (24 tygodnie), w tym 2 cykle leczenia skojarzonego, 2 dawki pembrolizumabu lub placebo i co najmniej 80% planowanej dawki dla pozostałych leków.<sup>4,5</sup>

#### Ogólne uwagi dotyczące dawkowania:

#### Modyfikacja dawkowania

- niedozwolona jest redukcja dawki pembrolizumabu ani trastuzumabu; dopuszcza się czasowe przerwanie leczenia lub trwałe zakończenie terapii w razie występowania zdarzeń niepożądanych
- przy redukcji dawki leku z powodu toksyczności, niedopuszczalne jest ponowne zwiększenie jego dawki
- w trakcie badania, dopuszczalne są maksymalnie 3 modyfikacje dawki oksaliplatyny z powodu toksyczności, dla pozostałych chemioterapeutyków – maksymalnie 2 modyfikacje dawki,
- 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

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  $\geq 1$

Parametr	Interwencja PEMBRO+SoC	Kontrola PBO+SoC
----------	---------------------------	---------------------

- dozwolone jest zakończenie leczenia trastuzumabem i/lub chemoterapeutykami z kontynuacją stosowania pembrolizumabu lub placebo
- przy modyfikacjach dawkowania leków należy postępować zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego i lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej

#### Modyfikacje dawkowania pembrolizumabu:

AEs o podłożu immunologicznym:

- 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)
- w zależności od nasilenia objawów, należy czasowo wstrzymać lub trwale przerwać stosowanie pembrolizumabu (nieodpowiedzialna jest redukcja dawki leku)
- 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
- 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  $\leq 10$  mg dziennie
- stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów powinno zostać rozpoczęte przy zmniejszeniu nasilenia AEs o podłożu immunologicznym do  $\leq 1$  stopnia, należy je prowadzić przez co najmniej 4 tygodnie
- przy wstrzymaniu pembrolizumabu, jego stosowanie może zostać wznowione po zmniejszeniu nasilenia AEs o podłożu immunologicznym do  $\leq 1$  stopnia, po prowadzonym stopniowo zmniejszaniu dawki steroidów
- 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  $\geq 1$  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 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:

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  $\geq 1$

Parametr	Interwencja PEMBRO+SoC	Kontrola PBO+SoC
	<ul style="list-style-type: none"> <li>dopuszczalne jest czasowe przerwanie stosowanie 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</li> </ul>	
	<p><u>Modyfikacje dawkowania chemioterapeutyków:</u></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczegółowe modyfikacje dotyczące modyfikacji dawkowania oksaliplatyny i kapecytabiny (redukcja dawki, przerwanie leczenia) z powodu hematologicznych i nie-hematologicznych AEs są przedstawione w protokole</li> <li>dopuszczalne redukcje dawki oksaliplatyny: 130 mg/m<sup>2</sup> (dawka początkowa) → 100 mg/m<sup>2</sup> → 75 mg/m<sup>2</sup> → 50 mg/m<sup>2</sup></li> <li>dopuszczalne redukcje dawki kapecytabiny: 1000 mg/m<sup>2</sup> BID (dawka początkowa) → 750 mg/m<sup>2</sup> BID → 500 mg/m<sup>2</sup> BID</li> <li>opóźnienie podania kolejnej dawki leków i ich wznowienie powinno być prowadzone według uznania badacza, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi i lokalnymi standardami praktyki klinicznej</li> <li>stosowanie oksaliplatyny musi zostać zakończone w razie wystąpienia wydłużenia odstępu QT/QTc &gt; 500 ms; konieczne jest wówczas ciągłe monitorowanie EKG w warunkach szpitalnych</li> <li>szczegółowe modyfikacje dotyczące modyfikacji dawkowania cisplatyny i 5-fluorouracylu (redukcja dawki, przerwanie leczenia) z powodu hematologicznych i nie-hematologicznych AEs są przedstawione w protokole</li> <li>dopuszczalne redukcje dawki cisplatyny: 80 mg/m<sup>2</sup> (dawka początkowa) → 60 mg/m<sup>2</sup> → 40 mg/m<sup>2</sup></li> <li>dopuszczalne redukcje dawki 5-fluorouracylu: 800 mg/m<sup>2</sup> (dawka początkowa) → 600 mg/m<sup>2</sup> → 400 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>	
	<p><u>Modyfikacje dawkowania trastuzumabu:</u></p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>należy zachować ostrożność przy stosowaniu trastuzumabu u pacjentów z klinicznie istotną współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; należy przestrzegać kryteriów wyłączenia z badania</li> <li>nie dopuszcza się modyfikacji dawki trastuzumabu</li> <li>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</li> <li>pominięte dawki trastuzumabu nie powinny zostać przywrócone, leczenie powinno być kontynuowane zgodnie z zaplanowanym harmonogramem</li> <li>w trakcie badania, wskazane jest regularne monitorowanie czynności serca, zgodnie z ustalonym harmonogramem</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>u pacjentów z bezobjawowym zmniejszeniem LVEF o &lt; 16 punktów procentowych, dopuszczalna jest kontynuacja terapii trastuzumabem, jeśli wartość LVEF mieści się w zakresie prawidłowym w danym ośrodku; wskazane jest ścisłe monitorowanie takich chorych</li> <li>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,</li> </ul>	

Parametr	Interwencja PEMBRO+SoC	Kontrola PBO+SoC
	<p>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)</p>	
<p><b>Leczenie niedozwolone</b></p>	<p>Lista terapii niedozwolonych w trakcie badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunoterapia przeciwnowotworowa, chemioterapia lub leczenie biologiczne, niewymienione w protokole badania</li> <li>▪ terapie eksperymentalne, z wyjątkiem pembrolizumabu</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ 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. Dostępne 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.</li> <li>▪ 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 dożylnie leczenie krótkoterminowe w dawkach &gt; 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik), przewlekła terapia zastępcza (w dawkach nieprzekraczających 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik)</li> <li>▪ inne stosowanie glikokortykosteroidów, z wyjątkiem następujących: stosowanie miejscowe lub do oka, podanie dostawowe, podanie wziewne (leczenie astmy lub POChP)</li> <li>▪ dla pacjentów leczonych 5-fluorouracylem, S-1 lub kapecytabiną: briwudyna, analogi sorywudyny i inne inhibitory dehydrogenazy dihidropiryminy</li> <li>▪ dla pacjentów leczonych cisplatyną: podczas terapii cisplatyną nie należy rozpoczynać stosowania fenytoiny</li> <li>▪ stosowanie kortykosteroidów zgodnie z rekomendacjami NCCN lub lokalnymi wytycznymi, przed rozpoczęciem terapii cisplatyną, jest dozwolone</li> </ul> <p>Jeśli zastosowanie wymienionych powyżej terapii jest wymagane, według badacza, konieczne może być zakończenie udziału pacjenta w badaniu (jeśli nie zaznaczono inaczej).</p>	
<p><b>Leczenie dozwolone z ograniczeniami</b></p>	<p>Należy zbierać dane dotyczące wszystkich leków towarzyszących stosowanych od 28 dni przed podaniem pierwszej dawki leku do 30 dni po zakończeniu leczenia.</p> <p>Lista terapii, których stosowanie jest dozwolone, przy zachowaniu ostrożności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ cymetydyna, metronidazol i interferony mogą podwyższać poziomy 5-fluorouracylu</li> <li>▪ 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),</li> </ul>	

Parametr	Interwencja PEMBRO+SoC	Kontrola PBO+SoC
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>	
Dopuszcza się stosowanie wszystkich leków koniecznych dla zachowania dobrostanu pacjenta, według uznania badacza, przy zachowaniu odpowiednich standardów.		

**Źródło danych**

Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024

- dane dla kohorty globalnej (wybór badacza przed randomizacją); dodatkowo zaplanowano utworzenie kohorty japońskiej, analizowanej odrębnie, w której stosowaną chemioterapią był schemat SOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + S-1 p.o. w dawce 40 mg (pacjenci z BSA < 1,25 m<sup>2</sup>), 50 mg (BSA 1,25 do < 1,5 m<sup>2</sup>) lub 60 mg (BSA ≥ 1,5 m<sup>2</sup>) podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu;
- leczenie cisplatyną może zostać ograniczone do 6 cykli, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, stosowanie 5-fluorouracylu może być kontynuowane tak jak określono w protokole;
- leczenie oksaliplatyną może zostać ograniczone do 6 lub 8 cykli, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, stosowanie kapecytabiny może być kontynuowane tak jak określono w protokole;
- wszyscy pacjenci, u których po zakończeniu leczenia odnotowano co najmniej chorobę stabilną mogą kwalifikować się do otrzymania dodatkowych 17 cykli (około 1 roku) pembrolizumabu, jeśli po odstawieniu terapii wystąpiła u nich progresja choroby. Dotyczy to również pacjentów kontynuujących leczenie standardowe po zakończeniu 35 cykli pembrolizumabu. Ponowne leczenie (*retreatment*) może zostać zastosowane, jeśli badanie nadal jego prowadzone, a pacjent spełnia następujące warunki: 1) pacjent zakończył leczenie pembrolizumabem po uzyskaniu potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (CR) według kryteriów RECIST 1.1 i otrzymał co najmniej 8 cykli pembrolizumabu przed zakończeniem leczenia, oraz po początkowym stwierdzeniu CR, razem z pembrolizumabem stosował co najmniej 2 inne leki LUB pacjent uzyskał StD, PR lub CR i zakończył leczenie po ukończeniu 35 cykli pembrolizumabu, z przyczyn innych niż progresja choroby i nietolerancja leczenia, 2) po zakończeniu leczenia u chorego wystąpiła radiograficzna progresja choroby stwierdzona przez badacza, a pacjent zakończył pierwszy cykl leczenia, w momencie zakończenia terapii miał co najmniej chorobę stabilną, a po zniesieniu zaślepienia następującego w momencie progresji choroby, stwierdzono, że pacjent był leczony pembrolizumabem, po zakończeniu terapii pacjent nie otrzymał kolejnego leczenia przeciwnowotworowego, pacjent spełnia kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące parametrów bezpieczeństwa (*Janjigian 2023*)
- U pacjentów z odnotowaną progresją choroby, u których utrzymuje się stabilny stan kliniczny, dopuszcza się kontynuację leczenia do czasu jej potwierdzenia, w zależności od uznania badacza. Dalsze stosowanie terapii, po potwierdzeniu progresji wymaga konsultacji ze sponsorem (*Janjigian 2023*).

### 5.3.1 Zużycie leku

Dostępne informacje odnośnie leczenia otrzymanego przez pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 18. Leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2021, Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023*).

Parametr	Interwencja	Kontrola
	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
<b>pierwsza analiza interim, DCO 17.06.2020 (<i>Janjigian 2021</i>)</b>		
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie	N = 217	N = 216
Czas ekspozycji, mediana (zakres) [mies.]	6,2 mies. (2 dni – 17,7 mies.)	5,3 mies. (1 dzień – 17,8 mies.)
<b>druga analiza interim, DCO 25.05.2022 (<i>Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023</i>)</b>		
Liczba pacjentów, którzy otrzymali leczenie	N = 350 <sup>#</sup>	N = 346 <sup>#</sup>

**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

Parametr	Interwencja		Kontrola
	PEMBRO+SoC		PBO+SoC
Czas ekspozycji	Średnia (SD) [mies.]	11,6 miesiąca (8,5) <sup>#</sup>	10,0 miesiąca (8,0) <sup>#</sup>
	Mediana (zakres) [mies.]	9,59 (0,33-36,60) <sup>^</sup>	7,31 (0,03-36,11) <sup>^</sup>
Liczba cykli leczenia	Średnia (SD)	15,87 (11,389) <sup>^</sup>	13,81 (10,899) <sup>^</sup>
	Mediana (zakres)	13,00 (1,00-51,00) <sup>^</sup>	10,00 (1,00-49,00) <sup>^</sup>
Ukończenie zaplanowanego leczenia <sup>1</sup> , n (%)		24 (7%) <sup>#</sup>	17 (5%) <sup>#</sup>
Przedwczesne zakończenie leczenia, n (%)		257 (73%) <sup>#</sup>	286 (83%) <sup>#</sup>
Czas leczenia, n (%)	> 0 miesięcy	350 (100,0%) <sup>^</sup>	346 (100,0%) <sup>^</sup>
	≥ 1 miesiąca	334 (95,4%) <sup>^</sup>	330 (95,4%) <sup>^</sup>
	≥ 3 miesięcy	299 (85,4%) <sup>^</sup>	283 (81,8%) <sup>^</sup>
	≥ 6 miesięcy	241 (68,9%) <sup>^</sup>	206 (59,5%) <sup>^</sup>
	≥ 12 miesięcy	141 (40,3%) <sup>^</sup>	105 (30,3%) <sup>^</sup>
<b>trzecia analiza interim, DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)</b>			
Czas ekspozycji, średnia (SD) [mies.]		12,8 miesiąca (10,0)	10,8 miesiąca (9,4)
Przedwczesne zakończenie leczenia		286 (82%)	304 (88%)

# źródło danych: Janjigian 2023;

<sup>^</sup> źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

<sup>1</sup> 35 cykli (około 2 lata leczenia).

Do daty zakończenia zbierania danych dla pierwszej analizy *interim* (17 czerwca 2020 r.) leczenie otrzymało 217 chorych z grupy interwencji (PEMBRO+SoC) oraz 216 pacjentów z grupy kontrolnej (PBO+SoC). Na tym etapie mediana czasu ekspozycji na leczenie wyniosła 6,2 miesiąca dla grupy interwencji oraz 5,3 miesiąca dla grupy kontrolnej.

Kolejne analizy zostały wykonane po zakończeniu rekrutacji pacjentów do badania, liczba leczonych pacjentów wyniosła 350 chorych w grupie PEMBRO+SoC oraz 346 chorych w grupie PBO+SoC. Na etapie drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022) średni czas leczenia był równy 11,6 miesięcy dla grupy interwencji oraz 10,0 miesięcy dla grupy kontrolnej. Po uwzględnieniu dodatkowego roku obserwacji, w momencie prowadzenia trzeciej analizy *interim* (DCO 29.03.2023), średni czas leczenia wyniósł 12,8 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC oraz 10,8 miesiąca dla grupy PBO+SoC. W dostępnych źródłach nie odnaleziono szczegółowych danych dla analizy końcowej odnośnie przeciętnego czasu leczenia pacjentów.

### 5.3.2 Kolejne linie leczenia

W poniższej tabeli przedstawiono pochodzące z publikacji *Janjigian 2023* dane dotyczące kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego otrzymanego przez pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*, po zakończeniu badanego leczenia.

Tabela 19. Kolejne linie leczenia otrzymane przez pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2023*).

Otrzymane leczenie	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
	N=350	N=348
dowolne kolejne systemowe leczenie przeciwnowotworowe	135 (39%)	164 (47%)
chemioterapia	121 (35%)	147 (42%)
Inhibitor PD-1/PD-L1	20 (6%)	21 (6%)
Inhibitor VEGF/VEGFR	48 (14%)	64 (18%)
Inhibitor HER2	55 (16%)	64 (18%)
Inne	36 (10%)	33 (9%)

Jakąkolwiek kolejną terapią przeciwnowotworową otrzymało 39% chorych włączonych do grupy interwencji oraz 47% pacjentów zakwalifikowanych do grupy kontrolnej. Najczęściej stosowano chemioterapię (35% vs 42%), inhibitory VEGF/VEGFR (14% vs 18%) i inhibitory HER2 (16% vs 18%).

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *KEYNOTE-811* oceniano dwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*). Jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano z kolei ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*). W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniano również inne parametry dotyczące odpowiedzi na stosowane leczenie, w tym czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*), odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*) czy odsetki pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź: odpowiedź częściową, odpowiedź całkowitą lub chorobę stabilną.

Definicje wymienionych punktów końcowych, uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej PEMBRO+SoC vs PBO+SoC przedstawiono w tabeli poniżej.

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  $\geq 1$

Tabela 20. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej; badanie KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Chung 2021, Janjigian 2023).

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Uwagi
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i> )	czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny <sup>1</sup>	– pierwszorzędowy punkt końcowy – dodatkowo: analizy w podgrupach
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )	czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze <sup>2</sup>	– pierwszorzędowy punkt końcowy – ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1 – dodatkowo: analiza wrażliwości i analizy w podgrupach
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response</i> )	odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie	– kluczowy drugorzędowy punkt końcowy – ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1 – w analizie odpowiedzi na leczenie uwzględniono również następujące parametry: odsetek pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź na leczenie: odpowiedź częściową (PR), odpowiedź całkowitą (CR) lub chorobę stabilną (StD) i odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby, DCR (tj. pacjenci z odpowiedzią częściową lub całkowitą oraz pacjenci z chorobą stabilną – dodatkowo: analizy w podgrupach
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. <i>Response Duration</i> )	czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie (częściowej lub całkowitej) do następującej po niej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze <sup>3</sup>	– drugorzędowy punkt końcowy – ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1 – w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR)

- 1 w przypadku pacjentów bez udokumentowanego zgonu do daty odcięcia danych, obserwację ucinano w momencie ostatniego kontaktu;
- 2 analiza główna: jeśli progresja lub zgon nastąpiły bezpośrednio po opuszczeniu więcej niż jednej zaplanowanej oceny zaawansowania choroby lub po rozpoczęciu kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej, obserwację ucinano w momencie ostatniego badania wykonanego przed opuszczeniem wizyty lub rozpoczęciem kolejnej linii leczenia; u pacjentów bez progresji lub zgonu obserwację zakończono w momencie ostatniej oceny zaawansowania nowotworu, przed rozpoczęciem kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- 3 pacjentów bez dostępnych ocen traktowano jako osoby „bez odpowiedzi”.

W analizach głównych dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS, OS), w wyznaczaniu krzywych przeżycia dla każdej z grup wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Różnice pomiędzy grupami (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC) porównywano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank (stratyfikacja względem: regionu geograficznego, statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej i stosowanego schematu chemioterapii). W oszacowaniu wartości hazardu względnego (HR) wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a. Wskaźniki prawdopodobieństwa pozostawania bez zdarzenia w danym punkcie czasowym wyznaczano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Natomiast, różnice w odsetkach ORR pomiędzy grupami porównywano za pomocą metody Miettinen i Nurminen, ze stratyfikacją względem wymienionych czynników. Czas trwania odpowiedzi podsumowano za pomocą statystyk opisowych, z wykorzystaniem median Kaplana-Meiera i rozstępów międzykwartylowych. Dodatkowo, dla wybranych punktów końcowych zaplanowano wykonanie analiz wrażliwości i/lub analiz w podgrupach.

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  $\geq$  1

W ocenie podgrup wykorzystano statystyki opisowe. Analizy w podgrupach dla PFS i OS prowadzono z wykorzystaniem niestratyfikowanego modelu Cox'a, oceny ORR w podgrupach wykonywano za pomocą niestratyfikowanej metody Miettinen i Nurminen.

Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie trzech analiz *interim* oraz analizy końcowej. Wyniki każdej z analiz śródkresowych miały zostać ocenione przez niezależny komitet monitorujący dane (*Data Monitoring Committee*, DMC) wydający rekomendacje dotyczące kontynuacji badania i ewentualnych modyfikacji protokołu. Pierwsza analiza *interim* miała zostać przeprowadzona po uzyskaniu co najmniej 8,5 miesiący obserwacji dla pierwszych 260 chorych włączonych do badania. Podstawowym założeniem tej analizy było zbadanie hipotezy o wyższości terapii PEMBRO+SoC nad PBO+SoC w odniesieniu do osiąganego odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Na tym etapie nie prowadzono oceny pod kątem przeżycia. Analiza PFS i OS miała zostać rozpoczęta od drugiej analizy *interim*, zaplanowanej na co najmniej 9 miesięcy po randomizacji ostatniego włączonego pacjenta i po odnotowaniu 542 zdarzeń dla PFS. Natomiast trzecia analiza śródkresowa, służąca jako końcowa analiza PFS oraz analiza *interim* dla OS, miała zostać przeprowadzona co najmniej 18 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta i po wystąpieniu 606 zdarzeń PFS. Analiza końcowa, której głównym celem była ocena OS, została zaplanowana na co najmniej 28 miesięcy po randomizacji ostatniego chorego oraz po odnotowaniu 551 zgonów.

Ogólny poziom błędu typu I dla głównych analiz pierwszorzędowych (PFS, OS) i kluczowego drugorzędowego (ORR) punktu końcowego kontrolowano na poziomie 2,5% (test jednostronny), przypisując początkowo następujące poziomy istotności dla poszczególnych punktów końcowych: 0,2% dla ORR, 0,3% dla PFS i 2% dla OS, następnie dopasowując je w zależności od obserwowanych wyników i wykazywania istotności dla poszczególnych hipotez. Nie zastosowano korekty poziomów istotności dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w populacji ITT ani dla analiz wykonanych w innych populacjach (np. subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS  $\geq$  1).

W analizie uwzględniono również klasyczną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), prowadzoną w oparciu o wypełniane przez pacjentów kwestionariusze (eksploracyjny punkt końcowy) oraz analizę Q-TWiST, opisującą efekty leczenia z uwzględnieniem zarówno wpływu na przeżycie, jak i jakości życia leczonych pacjentów (punkt końcowy niezdefiniowany w protokole) – dane przedstawiono w dalszej części rozdziału.

W dostępnych źródłach danych odnaleziono wyniki dla wszystkich opisanych powyżej analiz. Dane dotyczące pierwszej analizy *interim* były dostępne w publikacji *Janjigian 2021*, wyniki drugiej i trzeciej

analizy *interim* zaczerpnięto z publikacji *Janjigian 2023*, a źródłem danych dla analizy końcowej była publikacja *Janjigian 2024* [list do edytora]. Dodatkowe źródła danych stanowiły ponadto dokument *EPAR Keytruda 2023* (dot. drugiej analizy *interim*) i doniesienie konferencyjne *Janjigian 2024b* (dot. analizy końcowej). Terminy wykonania wszystkich analiz były zgodne z planem badania.

Pierwsza analiza *interim* została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Dla pierwszych 264 włączonych pacjentów, których uwzględniono w analizie skuteczności (*efficacy population*) mediana okresu obserwacji była równa 12,0 miesiąca (zakres: 8,5-19,4). Kolejne analizy zostały przeprowadzone po randomizacji ostatniego pacjenta, mediany okresu obserwacji wyniosły kolejno:

- 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3) – druga analiza *interim* [DCO 25.05.2022],
- 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4) – trzecia analiza *interim* [DCO 29.03.2023],
- 50,2 mies. (zakres: 31,1-64,4) – analiza końcowa [DCO 20.03.2024].

Jak opisano powyżej, pełną zgodność z populacją docelową niniejszego raportu wykazywała wyodrębniona z populacji ogólnej badania *KEYNOTE-811* podgrupa pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ). W związku z tym, w dalszej części rozdziału prezentowano zarówno wyniki dla populacji ITT, jak i dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ). Liczebność analizowanych grup wyniosła 698 chorych z populacji ogólnej badania *KEYNOTE-811* (350 w grupie PEMBRO+SoC i 348 w grupie PBO+SoC) oraz 594 pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS  $\geq 1$  (298 w grupie interwencji i 296 w grupie kontrolnej). Wyniki dotyczące nieobjętej wnioskowanym wskazaniem subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $< 1$ ) przedstawiono w załączniku.

W tabelach przedstawionych w dalszej części rozdziału, wyniki istotne statystycznie przy porównaniu analizowanych interwencji zaznaczono pogrubioną czcionką. Obliczenia własne, przeprowadzone na podstawie dostępnych danych, oznaczono symbolem \*.

#### 5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) to pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu *KEYNOTE-811*, zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. Ocena progresji choroby była prowadzona przez zaślepioną niezależną komisję centralną (BICR, *blinded independent central review*) według kryteriów RECIST 1.1, rozpoczynając od drugiej analizy *interim*.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji choroby wśród pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811 (dane dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS  $\geq$  1] i dla populacji ITT).

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024).

Analiza	PEMBRO+SoC		PBO+SoC		PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	l. zdarzeń, n/N	mediana (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	l. zdarzeń, n/N	mediana (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	HR (95% CI)
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq</math> 1)</b>					
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)	199/298 (66,8%) [progresja: 170, zgon: 29] <sup>^</sup>	10,8 (8,5; 12,5)	215/296 (72,6%) [progresja: 185, zgon: 30] <sup>^</sup>	7,2 (6,8; 8,4)	<b>0,70 (0,58; 0,85)<sup>2</sup>, p = 0,0001<sup>3^A</sup></b>
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)	bd./298	10,9 (8,5; 12,5)	bd./296	7,3 (6,8; 8,5)	<b>0,71 (0,59; 0,86)<sup>2</sup></b>
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)	221/298 (74%)	10,9 (8,5; 12,5)	226/296 (76%)	7,3 (6,8; 8,4)	<b>0,72 (0,60; 0,87)<sup>2</sup></b>
<b>populacja ITT</b>					
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)	234/350 (66,9%) [progresja: 198, zgon: 36] <sup>^</sup>	10,0 (8,6; 11,7)	250/348 (71,8%) [progresja: 217, zgon: 33] <sup>^</sup>	8,1 (7,0; 8,5)	<b>0,72 (0,60; 0,87)<sup>4</sup>, p = 0,0002<sup>5,6,7</sup></b>
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)	bd./350	10,0 (8,6; 12,2)	bd./348	8,1 [7,1; 8,6)	<b>0,73 (0,61; 0,87)<sup>4</sup></b>
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)	258/350 (74%)	10,0 (8,6; 12,2)	263/348 (76%)	8,1 (7,0; 8,5)	<b>0,73 (0,61; 0,87)<sup>4</sup></b>

<sup>^</sup> źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

<sup>1</sup> wyznaczona metodą Kaplana-Meiera;

<sup>2</sup> na podstawie modelu regresji Cox'a z zastosowaniem metody Efrona (*Efron's method of tie handling*), z uwzględnieniem stosowanego leczenia jako współzmiennnej (EPAR Keytruda 2023);

<sup>3</sup> jednostronny poziom istotności, na podstawie testu log-rank (EPAR Keytruda 2023);

<sup>4</sup> na podstawie modelu regresji Cox'a z zastosowaniem metody Efrona (*Efron's method of tie handling*) i z uwzględnieniem stosowanego leczenia jako współzmiennnej, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS  $\geq$  1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP] (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023).

<sup>5</sup> jednostronny poziom istotności, na podstawie testu log-rank, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS  $\geq$  1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP] (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023).

<sup>6</sup> zdefiniowana przez autorów granica istotności (*superiority boundary*): 0,0013 (Janjigian 2023);

<sup>7</sup> istotna statystycznie przewaga ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem (PBO+SoC) w odniesieniu do PFS została wykazana w drugiej analizie *interim* (spełnione zostało przyjęte przez autorów kryterium istotności); kolejne analizy PFS miały charakter eksploracyjny.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), do daty 25 maja 2022 r., zgon lub progresja choroby wystąpiły u 66,8% pacjentów z grupy PEMBRO+SoC oraz u 72,6% chorych

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  $\geq$  1

z grupy PBO+SoC. Mediany PFS wyniosły odpowiednio 10,8 miesiąca oraz 7,2 miesiąca, co przekładało się na istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie obserwacji w grupie chorych leczonych pembrolizumabem dodanym do leczenia standardowego w porównaniu do grupy kontrolnej, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), p = 0,0001. W kolejnych analizach, mediany PFS utrzymywały się na zbliżonym poziomie, wynosząc około 10,9 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC oraz 7,3 miesiąca dla grupy PBO+SoC. Czas do progresji choroby lub zgonu nadal był dłuższy w grupie interwencji (PEMBRO+SoC) niż w grupie kontrolnej (PBO+SoC), wartości hazardu względnego wyniosły kolejno: HR = 0,71 (95% CI: 0,59; 0,86) dla trzeciej analizy *interim* i HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87) dla analizy końcowej.

Natomiast, w analizach uwzględniających populację ITT, do czasu zakończenia zbierania danych dla drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022), zdarzenie (zgon lub progresja choroby) odnotowano u 66,9% chorych z grupy interwencji oraz u 71,8% pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie PEMBRO+SoC mediana PFS była równa 10,0 miesiąca, a w grupie PBO+SoC: 8,1 miesiąca. W tej analizie wykazana została przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PFS, HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87), p = 0,0002. W kolejnych analizach obserwowano zbliżone wyniki: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa w grupie PEMBRO+SoC (10,0 miesiąca) niż w grupie PBO+SoC (8,1 miesiąca), wartości hazardu względnego wyniosły kolejno HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87) w trzeciej analizie *interim* oraz HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87) w analizie końcowej.

Dodatkowo, na etapie trzeciej analizy *interim* (DCO 29.03.2023) wykonano analizę wrażliwości PFS (analiza w populacji ITT), w której obserwację pacjentów, u których w trakcie badania wykonano operację z intencją wyleczenia ucinano w momencie ostatniego badania obrazowego wykonanego przed operacją. Takie postępowanie zastosowano u 4 pacjentów w grupie interwencji i 3 chorych w grupie kontrolnej. W analizie wrażliwości, w której cenzorowano dane w opisany powyżej sposób, mediany PFS wyniosły 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. Wyniki tej analizy były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, wartość hazardu względnego (HR) dla porównania PEMBRO+SoC vs PBO+SoC wyniosła 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87).

Ponadto, za pomocą metody Kaplana-Meiera dla każdej z grup oszacowane zostało prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia (progresji choroby lub zgonu) w czasie. Dostępne wyniki, dotyczące subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) oraz populacji ITT przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024, EPAR Keytruda 2023).

Analiza	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
	prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu w czasie (95% CI) [%]	prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu w czasie (95% CI) [%]
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq</math> 1)</b>		
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023)	▪ 6-mies. PFS: 72,3% (66,7%; 77,1%) ^	▪ 6-mies. PFS: 59,9% (53,7%; 65,5%) ^
	▪ 12-mies. PFS: 45,7% (39,7%; 51,5%) ^	▪ 12-mies. PFS: 32,9% (27,2%; 38,8%) ^
	▪ 18-mies. PFS: 29,8% (24,2%; 35,6%) ^	▪ 18-mies. PFS: 20,7% (15,7%; 26,2%) ^
	▪ 24-mies. PFS: 27,0% (21,5%; 32,8%) #	▪ 24-mies. PFS: 13,3% (9,0%; 18,5%) #
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024b)	▪ 12-mies. PFS: 46%	▪ 12-mies. PFS: 33%
	▪ 24-mies. PFS: 24%	▪ 24-mies. PFS: 14%
	▪ 36-mies. PFS: 19%	▪ 36-mies. PFS: 11%
<b>populacja ITT</b>		
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023)	▪ 6-mies. PFS: 72,7% (67,6%; 77,2%) ^	▪ 6-mies. PFS: 62,0% (56,4%; 67,2%) ^
	▪ 12-mies. PFS: 44,3% (38,8%; 49,7%) ^	▪ 12-mies. PFS: 33,8% (28,4%; 39,2%) ^
	▪ 18-mies. PFS: 28,6% (23,4%; 34,0%) ^	▪ 18-mies. PFS: 22,0% (17,2%; 27,1%) ^
	▪ 24-mies. PFS: 25,1% (20,1%; 30,5%) #	▪ 24-mies. PFS: 14,2% (10,1%; 19,1%) #
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024b)	▪ 36-mies. PFS: 18%	▪ 36-mies. PFS: 11%

^ źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

# źródło danych: Janjigian 2023.

W analizie końcowej (DCO 20.03.2024), odnotowano, że w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia (progresji lub zgonu) w czasie było wyższe w czasie w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; 12-miesięczne PFS zostało oszacowane na 46% dla grupy PEMBRO+SoC i 33% dla grupy PBO+SoC, 24-mies. PFS na odpowiednio: 24% vs 14%, a 36-mies. PFS na: 19% vs 11%. W populacji ITT, prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia przez co najmniej 36 miesięcy również było o kilka punktów procentowych wyższe wśród pacjentów leczonych PEMBRO+SoC w porównaniu do grupy PBO+SoC: 18% vs 11%.

#### 5.4.1.1 Analiza w podgrupach

Autorzy badania KEYNOTE-811 zaplanowali ponadto ocenę PFS w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech demograficznych i klinicznych.

W dokumencie EPAR Keytruda 2023 dostępne były wyniki analizy podgrup subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), wykonanej na etapie drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022) – dane zebrano w tabeli poniżej.

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  $\geq$  1

Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1); analiza w podgrupach; druga analiza *interim*; badanie KEY-NOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI) <sup>2</sup>
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq</math> 1)</b>			
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (EPAR Keytruda 2023)			
<u>Ogółem</u>		414/594	<b>0,70 (0,58; 0,85)</b>
Wiek	< 65 lat	239/339	<b>0,64 (0,50; 0,83)</b>
	$\geq$ 65 lat	175/255	0,78 (0,58; 1,05)
Płeć	Płeć żeńska	80/117	<b>0,52 (0,33; 0,82)</b>
	Płeć męska	334/477	<b>0,75 (0,61; 0,93)</b>
Rasa	Azjatycka	119/194	0,85 (0,59; 1,22)
	Inna niż azjatycka	292/396	<b>0,62 (0,50; 0,79)</b>
Region geograficzny	Europa Zachodnia <sup>3</sup> , Izrael, Ameryka Płn. i Australia	141/193	<b>0,69 (0,50; 0,97)</b>
	Azja	117/192	0,85 (0,59; 1,22)
	Reszta świata	156/209	<b>0,56 (0,41; 0,78)</b>
Status MSI <sup>4</sup>	Nie-wysoki	389/562	<b>0,67 (0,55; 0,82)</b>
Status sprawności według ECOG	0	160/248	<b>0,66 (0,48; 0,90)</b>
	1	254/345	<b>0,73 (0,57; 0,94)</b>
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	272/398	<b>0,68 (0,54; 0,87)</b>
	Połączenie żołądkowo-przełykowe	142/196	0,73 (0,53; 1,02)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	78/105	0,64 (0,41; 1,01)
	Typ jelitowy	218/327	<b>0,70 (0,53; 0,91)</b>
	Pośredni	118/162	0,74 (0,51; 1,07)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	211/293	<b>0,68 (0,52; 0,90)</b>
	Nie	190/278	<b>0,69 (0,52; 0,92)</b>
Liczba miejsc przerzutowych	$\leq$ 2	218/321	<b>0,68 (0,52; 0,89)</b>
	$\geq$ 3	196/273	<b>0,70 (0,53; 0,93)</b>
Wcześniejsza gastrektomia/ezofagektomia	Tak	57/84	0,70 (0,41; 1,19)
	Nie	357/510	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	347/504	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>
	FP	67/90	0,69 (0,43; 1,12)

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

2 na podstawie niestratyfikowanego modelu regresji Cox'a;

**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  $\geq$  1

- 3 „Europa Zachodnia” obejmuje następujące: Belgia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania, Irlandia, Łotwa, Litwa, co jest zgodne z terminem „Europa” zdefiniowanym w protokole badania na potrzeby stratyfikacji randomizacji.
- 4 w ramach analizy podgrup, w przypadku zmiennych przyjmujących dwie wartości, autorzy przedstawiali wyniki wyłącznie dla tych podgrup, których liczebność wynosiła  $\geq 20$  osób, pomijając mniej liczne podgrupy ( $< 20$  osób) (Janjigian 2023).

We wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie, podobnie jak w całej grupie chorych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ), w grupie interwencji spójnie odnotowano dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej, często obserwowane różnice na korzyść PEMBRO+SoC były istotne statystycznie. Przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem utrzymywała się bez względu na wybrane cechy demograficzne, takie jak: wiek, płeć czy rasa. Podobne zależności obserwowano dla podgrup wyróżnionych w zależności od pierwotnej lokalizacji guza (HR = 0,68 [95% CI: 0,54; 0,87] u pacjentów z rakiem żołądka i HR = 0,73 [95% CI: 0,53; 1,02] u chorych z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego), typu histologicznego według klasyfikacji Laurena (HR = 0,64 [95% CI: 0,41; 1,01] u pacjentów z nowotworem o typie rozlanym, HR = 0,70 [95% CI: 0,53; 0,91] u chorych z rakiem o typie jelitowym oraz HR = 0,74 [95% CI: 0,51; 1,07] u osób z nowotworem o typie pośrednim) czy liczby przerzutów (HR = 0,68 [95% CI: 0,52; 0,89] u chorych z 0-2 przerzutami oraz HR = 0,70 [95% CI: 0,53; 0,93] u pacjentów z co najmniej 3 przerzutami). Korzyści w zakresie PFS po dodaniu pembrolizumabu do leczenia standardowego utrzymywały się bez względu na stosowany schemat chemioterapii; HR = 0,69 (95% CI: 0,56; 0,85) u pacjentów otrzymujących schemat CAPOX oraz HR = 0,69 (95% CI: 0,43; 1,12) u chorych leczonych cisplatyną i 5-fluorouracylem (FP).

Pozostałe odnalezione wyniki analizy PFS w podgrupach dotyczą populacji ITT.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022), pochodzące z publikacji Janjigian 2023.

Tabela 24. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI)
<b>populacja ITT</b>			
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)			
<u>Ogółem</u>		484/698	<b>0,72 (0,60; 0,87)</b>
Wiek	< 65 lat	281/397	<b>0,69 (0,54; 0,87)</b>
	$\geq 65$ lat	203/301	0,81 (0,61; 1,07)
Płeć	Płeć żeńska	93/134	<b>0,49 (0,32; 0,75)</b>
	Płeć męska	391/546	0,82 (0,67; 1,00)

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  $\geq 1$

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI)
Rasa	Azjatycka	146/240	0,89 (0,65; 1,24)
	Inna niż azjatycka	333/452	<b>0,66 (0,53; 0,82)</b>
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn. i Australia	163/224	<b>0,73 (0,54; 0,99)</b>
	Azja	143/237	0,89 (0,64; 1,24)
	Reszta świata	178/237	<b>0,61 (0,46; 0,82)</b>
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	414/594	<b>0,70 (0,58; 0,85)</b>
	CPS < 1	70/104	1,17 (0,73; 1,89)
Status MSI <sup>2</sup>	Nie-wysoki	452/655	<b>0,73 (0,61; 0,88)</b>
Status sprawności według ECOG	0	186/291	<b>0,70 (0,53; 0,94)</b>
	1	298/406	<b>0,77 (0,61; 0,96)</b>
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	324/466	<b>0,72 (0,58; 0,90)</b>
	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	<b>0,72 (0,56; 0,93)</b>
	Pośredni	135/188	0,78 (0,55; 1,09)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	248/342	<b>0,70 (0,55; 0,91)</b>
	Nie	218/327	<b>0,74 (0,57; 0,96)</b>
Liczba miejsc przerzutowych	≤ 2	256/382	<b>0,73 (0,57; 0,93)</b>
	≥ 3	228/316	<b>0,74 (0,57; 0,96)</b>
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	76/115	0,84 (0,53; 1,32)
	Nie	408/583	<b>0,71 (0,58; 0,86)</b>
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	408/596	<b>0,74 (0,61; 0,90)</b>
	FP	76/102	0,68 (0,43; 1,06)

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

2 w ramach analizy podgrup, w przypadku zmiennych przyjmujących dwie wartości, autorzy przedstawiali wyniki wyłącznie dla tych podgrup, których liczebność wynosiła ≥ 20 osób, pomijając mniej liczne podgrupy (< 20 osób) (Janjigian 2023).

Jedynie w subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1) nie obserwowano wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby podczas leczenia PEMBRO+SoC w porównaniu do kontroli, HR = 1,17 (95% CI: 0,73; 1,89). W dopełniającej podgrupie chorych z CPS ≥ 1 oraz w pozostałych analizowanych podgrupach, kierunek efektu wskazywał na przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem (PBO+SoC) w odniesieniu do PFS, w wielu przypadkach obserwowane różnice osiągnęły istotność statystyczną.

**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

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy PFS dla podgrup wyróżnionych z populacji ITT, przy uwzględnieniu dłuższego okresu obserwacji (trzecia analiza *interim*, DCO 29.03.2023). Dane zaczerpnięto z publikacji *Janjigian 2023*.

Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; trzecia analiza *interim*; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2023*).

Podgrupa		PEMBRO+SoC n/N <sup>1</sup>	PBO+SoC n/N <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC lub PBO+SoC HR (95% CI)
<b>populacja ITT</b>				
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 ( <i>Janjigian 2023</i> )				
<u>Ogółem</u>		253/350	261/348	<b>0,73 (0,61; 0,87)</b>
Wiek	< 65 lat	152/205	153/192	<b>0,67 (0,54; 0,85)</b>
	≥ 65 lat	101/145	108/156	0,84 (0,64; 1,10)
Płeć	Płeć żeńska	42/66	55/68	<b>0,49 (0,32; 0,74)</b>
	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	<b>0,69 (0,56; 0,84)</b>
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn. i Australia	84/113	88/111	<b>0,73 (0,54; 0,99)</b>
	Azja	75/118	78/119	0,84 (0,61; 1,16)
	Reszta świata	94/119	95/118	<b>0,65 (0,49; 0,87)</b>
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	217/298	225/296	<b>0,71 (0,59; 0,86)</b>
	CPS < 1	36/52	36/52	1,03 (0,65; 1,64)
Status MSI <sup>2</sup>	Nie-wysoki	234/326	244/329	<b>0,75 (0,63; 0,90)</b>
Status sprawności według ECOG	0	101/146	101/146	0,76 (0,58; 1,00)
	1	152/204	160/202	<b>0,74 (0,59; 0,92)</b>
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	171/240	173/226	<b>0,70 (0,57; 0,87)</b>
	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	<b>0,73 (0,57; 0,92)</b>
	Pośredni	66/83	83/109	0,81 (0,59; 1,12)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	133/171	130/170	<b>0,71 (0,56; 0,91)</b>
	Nie	108/162	125/166	<b>0,74 (0,57; 0,96)</b>
Liczba miejsc przerzutowych	≤ 2	123/179	146/198	<b>0,71 (0,56; 0,91)</b>
	≥ 3	130/171	115/150	0,78 (0,61; 1,00)
	Tak	33/51	45/63	0,81 (0,52; 1,27)

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

Podgrupa		PEMBRO+SoC n/N <sup>1</sup>	PBO+SoC n/N <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC lub PBO+SoC HR (95% CI)
Wcześniejsza gastrektomia	Nie	220/299	216/285	<b>0,70 (0,59; 0,87)</b>
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	211/297	222/299	<b>0,74 (0,61; 0,90)</b>
	FP	42/53	39/49	0,73 (0,47; 1,14)

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

2 w ramach analizy podgrup, w przypadku zmiennych przyjmujących dwie wartości, autorzy przedstawiali wyniki wyłącznie dla tych podgrup, których liczebność wynosiła  $\geq 20$  osób, pomijając mniej liczne podgrupy ( $< 20$  osób) (Janjigian 2023).

Analogicznie, jak w poprzedniej analizie, jedyną podgrupą, w której nie obserwowano korzyści w zakresie PFS po dodaniu pembrolizumabu do leczenia standardowego byli pacjenci bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $< 1$ ). W pozostałych podgrupach uwzględnionych w analizie, przeżycie wolne od progresji choroby było dłuższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, niejednokrotnie obserwowane różnice były istotne statystycznie.

W przypadku analizy końcowej (DCO 20.03.2024) dane dotyczące oceny PFS w podgrupach populacji ITT dostępne były jedynie dla grup chorych wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024, Janjigian 2024b).

Podgrupa	PEMBRO+SoC		PBO+SoC		PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
<b>populacja ITT</b>					
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)					
CPS $\geq 10$	109	11,7 (7,2; 13,9)	106	9,6 (7,0; 11,3)	0,74 (0,54; 1,01)
CPS $< 10$	241	9,8 (8,5; 11,3)	242	7,8 (6,8; 8,5)	<b>0,75 (0,61; 0,93)</b>
CPS $\geq 1$	298	10,9 (8,5; 12,5)	296	7,3 (6,8; 8,4)	<b>0,72 (0,60; 0,87)</b>
CPS $< 1$	52	9,5 (8,3; 12,6) <sup>^</sup>	52	9,5 (7,9; 13,0) <sup>^</sup>	0,99 (0,62; 1,56) <sup>^</sup>

<sup>^</sup> źródło danych: doniesienie Janjigian 2024b.

Podobnie jak w poprzednich analizach, również w tym przypadku, wśród pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $< 1$ ) nie odnotowano wydłużenia PFS po dodaniu pembrolizumabu do leczenia standardowego, HR = 0,99 (95% CI: 0,62; 1,56). W pozostałych grupach, mediana PFS była dłuższa w grupie interwencji (PEMBRO+SoC) niż w grupie kontrolnej (PBO+SoC). Przy czym, w podgrupach chorych z CPS  $< 10$  oraz CPS  $\geq 1$  obserwowane różnice były istotne statystycznie, wartości hazardu względnego oszacowano na odpowiednio: HR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,93) oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87).

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  $\geq 1$

Wśród chorych z CPS  $\geq 10$  kierunek efektu również wskazywał na przewagę PEMBRO+SoC nad kontrolą, chociaż nie wykazano istotności statystycznej obserwowanych różnic; HR = 0,74 (95% CI: 0,54; 1,01).

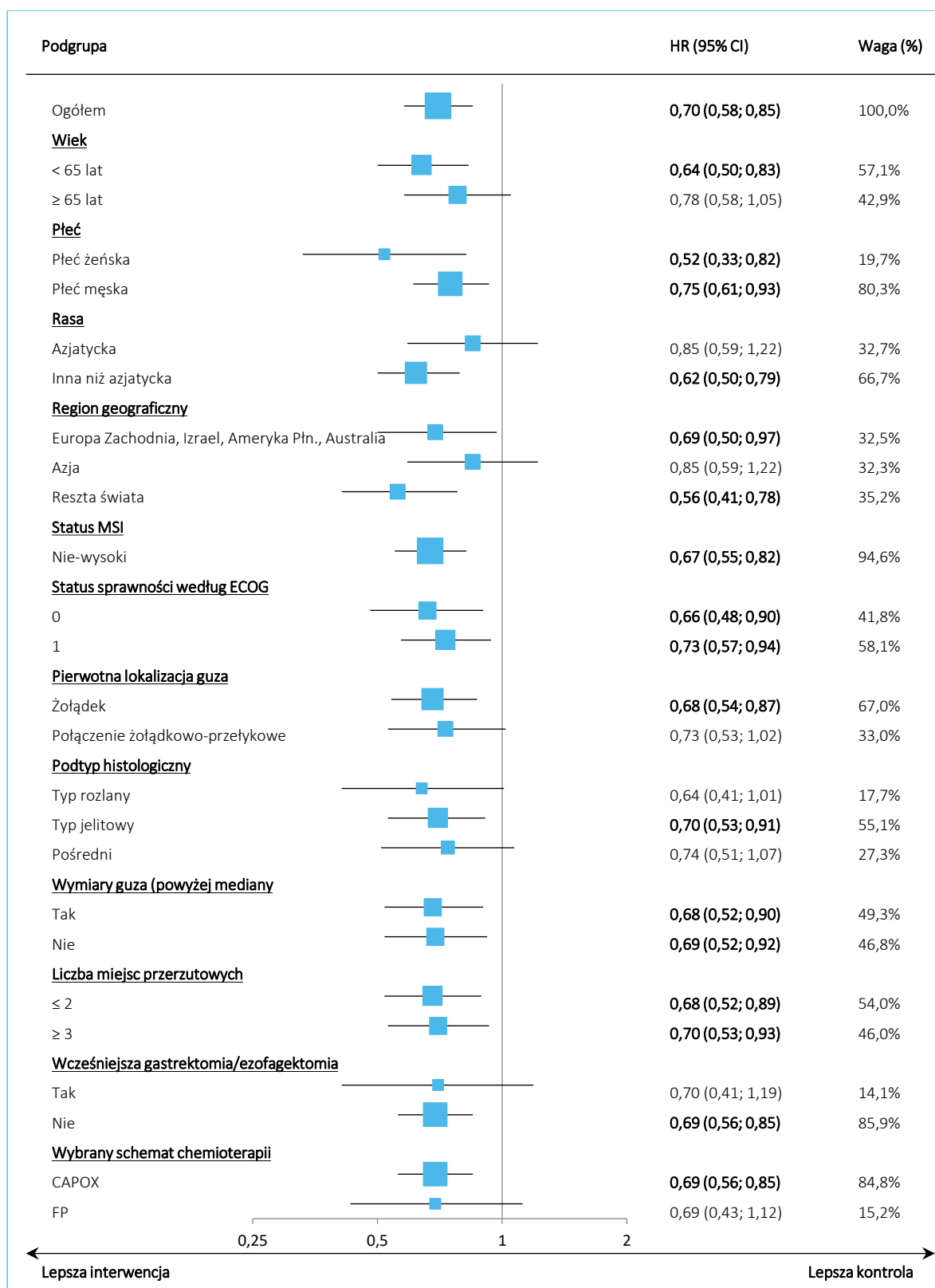
Dodatkowo, wyniki opisanych powyżej analiz PFS w podgrupach przedstawiono na wykresach.

---

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1); analiza w podgrupach; druga analiza *interim*; badanie *KEY-NOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*EPAR Keytruda 2023*).

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

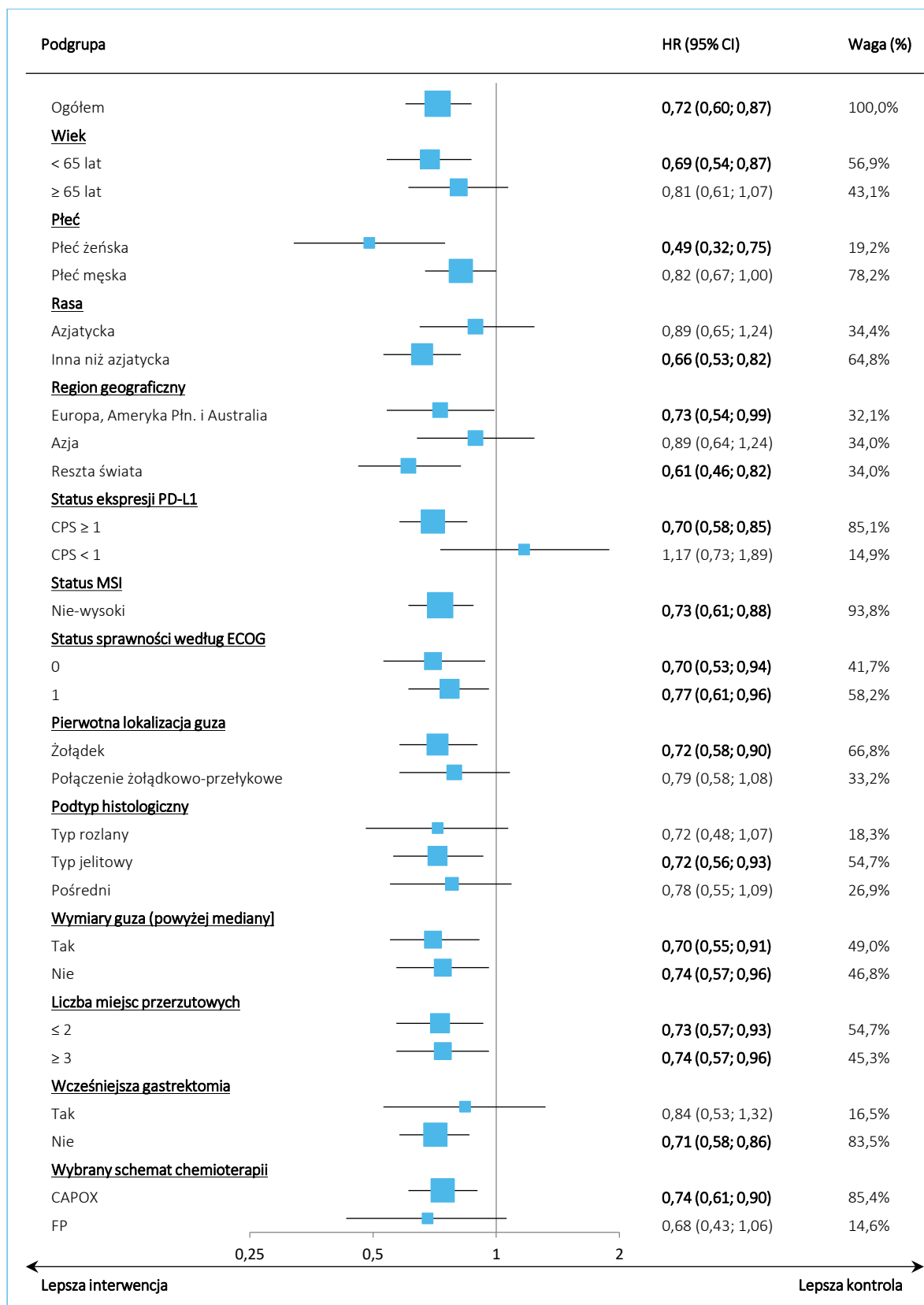
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1



Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (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



KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

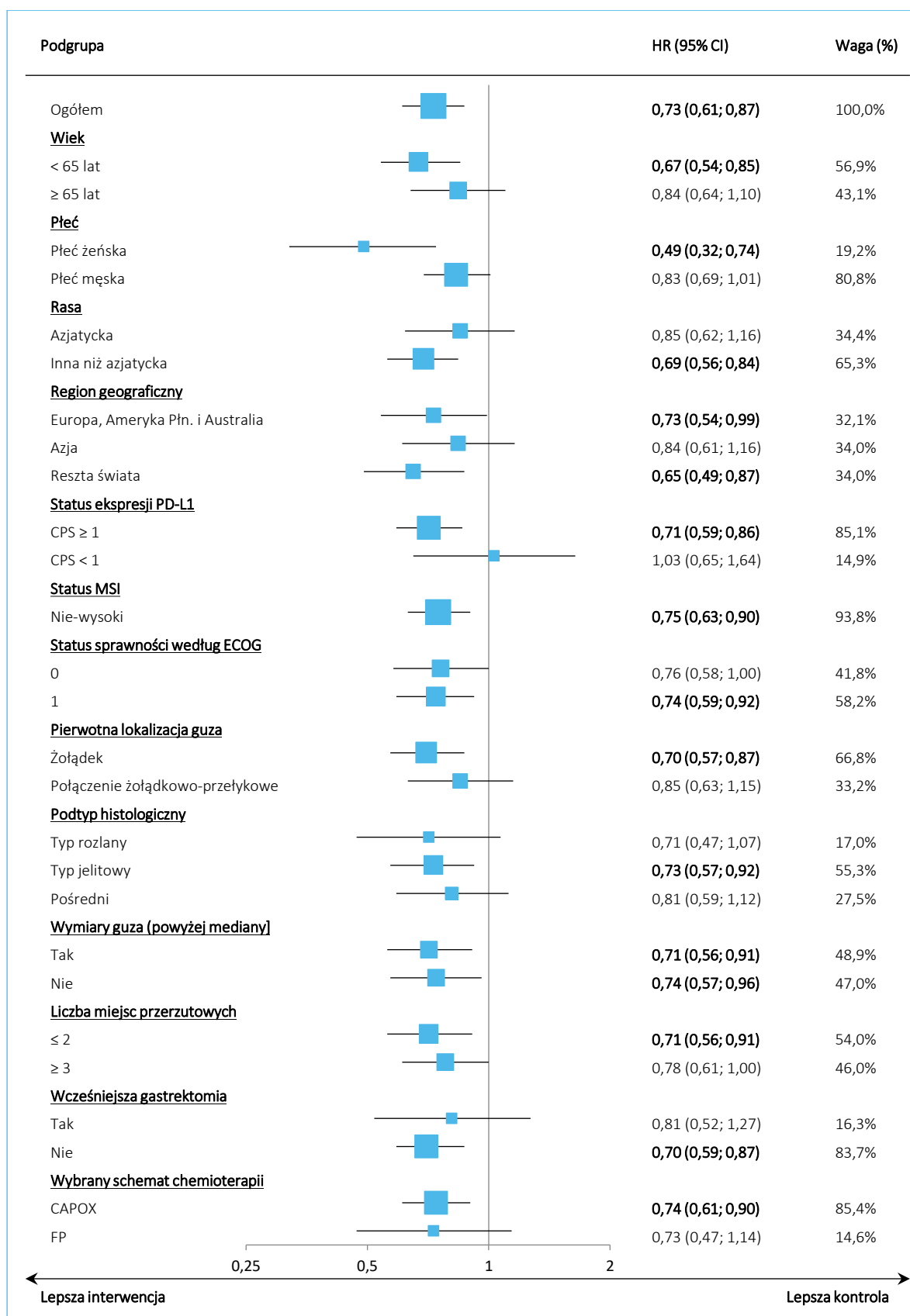
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

---

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; trzecia analiza *interim*; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2023*).

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

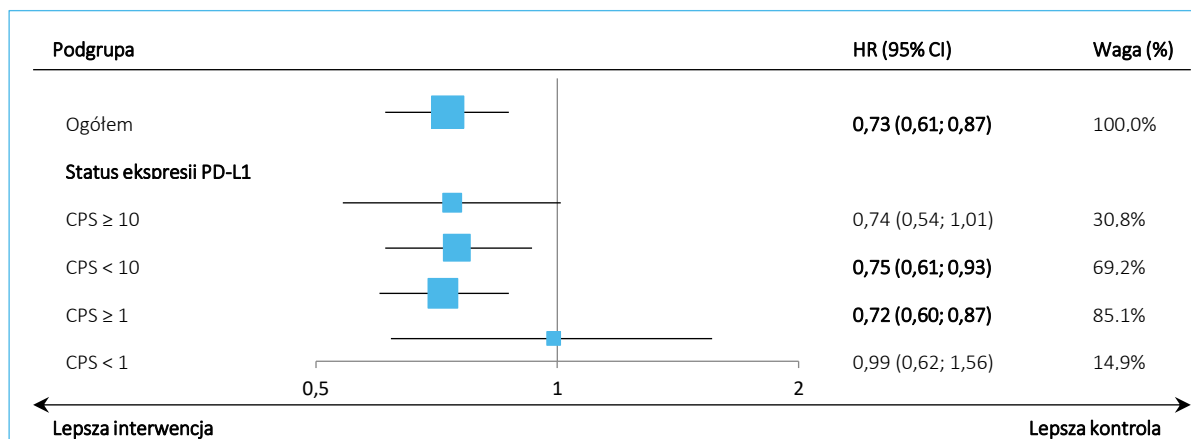
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$



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 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024, Janjigian 2024b).



#### 5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny było kolejnym pierwszorzędownym punktem końcowym badania KEYNOTE-811. Ocena OS prowadzona na etapie drugiej i trzeciej analizy *interim* oraz analizy końcowej.

Dostępne dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej (dane dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS ≥ 1] i dla populacji ITT).

Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024, EPAR Keytruda 2023).

Analiza	PEMBRO+SoC		PBO+SoC		PEMBRO+SoC vs PBO+SoC HR (95% CI)
	l. zdarzeń, n/N	mediana (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	l. zdarzeń, n/N	mediana (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1)</b>					
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)	167/298 (56,0%) <sup>^</sup>	20,5 (18,2; 24,3)	183/296 (61,8%) <sup>^</sup>	15,6 (13,5; 18,6)	<b>0,79 (0,64; 0,98)<sup>2</sup>, p = 0,0143<sup>^</sup></b>
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)	bd./298	20,0 (17,9; 22,7)	bd./296	15,7 (13,5; 18,5)	<b>0,81 (0,67; 0,98)<sup>2</sup></b>
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)	226/298 (76%)	20,1 (17,9; 22,9)	244/296 (82%)	15,7 (13,5; 18,5)	<b>0,79 (0,66; 0,95)<sup>2</sup>, p=0,006<sup>3</sup></b>

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

Analiza	PEMBRO+SoC		PBO+SoC		PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	l. zdarzeń, n/N	mediana (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	l. zdarzeń, n/N	mediana (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	HR (95% CI)
<b>populacja ITT</b>					
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 ( <i>Janjigian 2023</i> )	202/350 (58%)	20,0 (17,8; 23,2)	213/348 (61%)	16,9 (15,0; 19,8)	0,87 (0,72; 1,06) <sup>4</sup> , p = 0,084
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 ( <i>Janjigian 2023</i> )	bd./350	20,0 (17,8; 22,1)	bd./348	16,8 (15,0; 18,7)	0,84 (0,70; 1,01) <sup>4, 6</sup>
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 ( <i>Janjigian 2024</i> )	267/350 (76%)	20,0 (17,8; 22,1)	288/348 (83%)	16,8 (14,9; 18,7)	<b>0,80 (0,67; 0,94)<sup>4</sup>;</b> <b>p=0,004<sup>5, 7</sup></b>

<sup>^</sup> źródło danych: *EPAR Keytruda 2023*;

<sup>1</sup> wyznaczona metodą Kaplana-Meiera;

<sup>2</sup> na podstawie modelu regresji Cox'a z zastosowaniem metody Efrona (*Efron's method of tie handling*) i z uwzględnieniem stosowanego leczenia jako współzmiennych (*EPAR Keytruda 2023*);

<sup>3</sup> jednostronny poziom istotności, na podstawie testu log-rank (*EPAR Keytruda 2023*);

<sup>4</sup> na podstawie modelu regresji Cox'a z zastosowaniem metody Efrona (*Efron's method of tie handling*) i z uwzględnieniem stosowanego leczenia jako współzmiennych, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS ≥ 1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP] (*Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023*).

<sup>5</sup> jednostronny poziom istotności, na podstawie testu log-rank, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS ≥ 1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP] (*Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023*);

<sup>6</sup> w tej analizie nie wykazano istotnej statystycznie przewagi interwencji nad komparatorem, jednak ze względu na dalszą ewolucję danych, niezależny komitet monitorujący dane rekomendował kontynuowanie badania bez zmian, do predefiniowanej analizy końcowej OS.

<sup>7</sup> zdefiniowana przez autorów granica istotności (*superiority boundary*): 0,0201 (*Janjigian 2024b*).

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1), do daty odcięcia danych 25 maja 2022 r. zgon odnotowano u 56,0% pacjentów z grupy leczonej PEMBRO+SoC oraz u 61,8% chorych z grupy otrzymującej PBO+SoC. Mediana OS była dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (20,5 vs 15,6 miesiąca), a obserwowana różnica na korzyść PEMBRO+SoC była istotna statystycznie, HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98), p = 0,0143. W kolejnych analizach utrzymywała się znamienna przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem: w drugiej analizie *interim* mediany OS wyniosły odpowiednio 20,0 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 15,7 miesiąca dla grupy PBO+SoC, a wartość HR oszacowano na 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98). Do czasu analizy końcowej (DCO 20.03.2024) zmarło 76% osób z grupy interwencji oraz 82% chorych z grupy kontrolnej, mediana przeżycia całkowitego była równa 20,1 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 15,7 miesiąca dla grupy PBO+SoC, a wartość hazardu wyniosła 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95), p = 0,006.

Natomiast w populacji ITT, do momentu drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022) zmarło 58% chorych z grupy interwencji oraz 61% pacjentów z grupy kontrolnej. Mediana OS w grupie leczonej pembrolizumabem dodanym do leczenia standardowego była dłuższa niż w grupie kontrolnej (20,0 vs 16,9

**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

miesiąca), jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie, HR = 0,87 (95% CI: 0,72; 1,06), p = 0,084. W kolejnej analizie, uwzględniającej blisko o rok dłuższy okres obserwacji (DCO 29.03.2023) mediana OS również była dłuższa w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC (20,0 vs 16,8 miesiąca), wartość HR wyniosła 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01). W tej analizie nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem, jednak ze względu na obserwowaną ewolucję danych, niezależny komitet monitorujący dane rekomendował kontynuowanie badania bez zmian. Do czasu planowanej analizy końcowej (DCO 20.03.2024) zgon odnotowano u 76% chorych leczonych PEMBRO+SoC oraz 83% pacjentów otrzymujących PBO+SoC, mediany OS były równe odpowiednio 20,0 oraz 16,8 miesiąca. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie przewagę PEMBRO+SoC nad komparatorem w odniesieniu do OS, HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,94), p=0,004.

W kolejnej tabeli zebrano dodatkowe wyniki dotyczące oceny OS wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) oraz w populacji ITT: wskaźniki prawdopodobieństwa przeżycia w czasie, oszacowane za pomocą metody Kaplana-Meiera.

Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS) – prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) i populacja ITT; badanie KEY-NOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024, Janjigian 2024b).

Analiza	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
	prawdopodobieństwo przeżycia w czasie (95% CI) [%]	prawdopodobieństwo przeżycia w czasie (95% CI) [%]
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq</math> 1)</b>		
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (EPAR Keytruda 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6-mies. OS: 88,9% (84,8%; 92,0%)</li> <li>▪ 12-mies. OS: 69,2% (63,6%; 74,1%)</li> <li>▪ 18-mies. OS: 56,9% (50,9%; 62,5%)</li> <li>▪ 24-mies. OS: 45,8% (39,5%; 51,8%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6-mies. OS: 82,4% (77,6%; 86,3%)</li> <li>▪ 12-mies. OS: 60,6% (54,7%; 65,9%)</li> <li>▪ 18-mies. OS: 45,6% (39,7%; 51,4%)</li> <li>▪ 24-mies. OS: 37,8% (31,8%; 43,8%)</li> </ul>
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12-mies. OS: 69%</li> <li>▪ 24-mies. OS: 43%</li> <li>▪ 36-mies. OS: 29%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12-mies. OS: 61%</li> <li>▪ 24-mies. OS: 35%</li> <li>▪ 36-mies. OS: 23%</li> </ul>
<b>populacja ITT</b>		
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (EPAR Keytruda 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6-mies. OS: 88,9% (85,1%; 91,7%)</li> <li>▪ 12-mies. OS: 69,2% (64,0%; 73,7%)</li> <li>▪ 18-mies. OS: 55,3% (49,8%; 60,6%)</li> <li>▪ 24-mies. OS: 42,9% (37,1%; 48,5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 6-mies. OS: 83,9% (79,6%; 87,4%)</li> <li>▪ 12-mies. OS: 63,2% (57,9%; 68,1%)</li> <li>▪ 18-mies. OS: 48,1% (42,6%; 53,5%)</li> <li>▪ 24-mies. OS: 39,3% (33,7%; 44,8%)</li> </ul>
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12-mies. OS: 69%</li> <li>▪ 24-mies. OS: 41%</li> <li>▪ 36-mies. OS: 28%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12-mies. OS: 63%</li> <li>▪ 24-mies. OS: 36%</li> <li>▪ 36-mies. OS: 23%</li> </ul>

Na etapie analizy końcowej (DCO 20.03.2024) odnotowano następujące wyniki: wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), prawdopodobieństwo przeżycia w czasie było o kilka

punktów procentowych wyższe w grupie interwencji (PEMBRO+SoC) niż w grupie kontrolnej (PBO+SoC): 12-miesięczne OS zostało oszacowane odpowiednio na 69% vs 61%, 24-mies. OS na: 43% vs 35%, a 36-mies. OS na: 29% vs 23%. W ocenie uwzględniającej całą populację ITT zaobserwowano zbliżone wyniki: 12-miesięczne OS oszacowano na 69% dla grupy interwencji vs 63% dla grupy kontrolnej, 24-mies. OS odpowiednio na 41% vs 36% a 36-mies. OS na: 28% vs 23%.

#### 5.4.2.1 Analiza w podgrupach

W dostępnych źródłach odnaleziono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w podgrupach wyróżnionych z populacji ITT pod względem wybranych cech demograficznych i klinicznych dla dwóch dat odcięcia danych: 25 maja 2022 r. (druga analiza *interim*) i 20 marca 2024 r. (analiza końcowa).

W tabeli poniżej zebrano odpowiednie dane dla drugiej analizy *interim*, pochodzące z dokumentu *EPAR Keytruda 2023*.

Tabela 29. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*EPAR Keytruda 2023*).

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI) <sup>2</sup>
<b>populacja ITT</b>			
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> )			
Ogółem		415/698	0,87 (0,72; 1,06)
Wiek	< 65 lat	239/397	<b>0,73 (0,57; 0,95)</b>
	≥ 65 lat	176/301	1,07 (0,80; 1,44)
Płeć	Płeć żeńska	82/134	<b>0,56 (0,36; 0,88)</b>
	Płeć męska	333/564	0,96 (0,78; 1,19)
Rasa	Azjatycka	117/240	1,21 (0,84; 1,74)
	Inna niż azjatycka	294/452	<b>0,74 (0,59; 0,93)</b>
Region geograficzny	Europa Zachodnia <sup>3</sup> , Izrael, Ameryka Płn. i Australia	146/224	0,91 (0,66; 1,26)
	Azja	114/237	1,22 (0,84; 1,76)
	Reszta świata	155/237	<b>0,61 (0,44; 0,84)</b>
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	350/594	<b>0,79 (0,64; 0,98)</b>
	CPS < 1	65/104	1,61 (0,98; 2,64)
Status MSI <sup>4</sup>	Nie-wysoki	388/655	0,86 (0,71; 1,05)
	0	165/291	0,76 (0,56; 1,03)

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

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI) <sup>2</sup>
Status sprawności według ECOG	1	250/406	0,95 (0,74; 1,21)
Pierwotna lokalizacja guza	Żołądek	280/466	0,80 (0,63; 1,01)
	Połączenie żołądkowo-przełykowe	135/232	1,04 (0,74; 1,46)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	81/128	<b>0,64 (0,41; 0,99)</b>
	Typ jelitowy	217/382	0,97 (0,74; 1,26)
	Pośredni	117/188	0,86 (0,59; 1,24)
Wymiary guza (powyżej mediany)	Tak	212/342	<b>0,74 (0,56; 0,97)</b>
	Nie	181/327	0,98 (0,74; 1,32)
Liczba miejsc przerzutowych	≤ 2	233/382	0,87 (0,67; 1,12)
	≥ 3	182/316	0,87 (0,65; 1,16)
Wcześniejsza gastrektomia/ezofagektomia	Tak	63/115	0,84 (0,51; 1,38)
	Nie	352/583	0,85 (0,69; 1,05)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	342/596	0,91 (0,73; 1,12)
	FP	73/102	0,72 (0,45; 1,15)

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

2 na podstawie niestratyfikowanego modelu regresji Cox'a; z wyjątkiem populacji ogólnej (ITT), w której wykorzystano stratyfikowany model regresji Cox'a;

3 „Europa Zachodnia” obejmuje następujące: Belgia, Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania, Irlandia, Łotwa, Litwa, co jest zgodne z terminem „Europa” zdefiniowanym w protokole badania na potrzeby stratyfikacji randomizacji.

4 w ramach analizy podgrup, w przypadku zmiennych przyjmujących dwie wartości, autorzy przedstawiali wyniki wyłącznie dla tych podgrup, których liczebność wynosiła ≥ 20 osób, pomijając mniej liczne podgrupy (< 20 osób) (Janjigian 2023).

Wyniki analizy OS w podgrupach były spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji ITT: w większości przypadków, przeżycie całkowite było dłuższe w grupie leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej niż w grupie kontrolnej.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki końcowej analizy OS (DCO 20.03.2024) dla podgrup wyodrębnionych z populacji ITT względem poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (dane zaczerpnięte z publikacji Janjigian 2024).

Tabela 30. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej; analiza końcowa; badanie KEY-NOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

Podgrupa	PEMBRO+SoC		PBO+SoC		PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
populacja ITT					

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

Podgrupa	PEMBRO+SoC		PBO+SoC		PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 ( <i>Janjigian 2024</i> )					
CPS ≥ 10	109	19,9 (15,2; 28,2)	106	17,1 (14,6; 24,2)	0,84 (0,62; 1,15)
CPS < 10	241	20,1 (17,5; 22,2)	242	16,5 (14,2; 18,6)	0,83 (0,68; 1,01)
CPS ≥ 1	298	20,1 (17,9; 22,9)	296	15,7 (13,5; 18,5)	<b>0,79 (0,66; 0,95), p=0,0063</b>
CPS < 1	52	18,2 (13,9; 22,9)	52	20,4 (16,4; 24,7)	1,10 (0,72; 1,68)

Jak opisano powyżej, wśród pacjentów z CPS ≥ 1 po dodaniu pembrolizumabu do leczenia standardowego stwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego względem stosowania wyłącznie terapii standardowej i placebo, HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95), p = 0,0063. W pozostałych podgrupach pacjentów z podwyższoną ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej również obserwowano przewagę interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem (PBO+SoC) w zakresie OS, chociaż odnotowane różnice nie były istotne statystycznie, wartości HR były równe kolejno 0,84 (95% CI: 0,62; 1,15) dla grupy chorych z CPS ≥ 10 oraz 0,83 (95% CI: 0,68; 1,01) dla pacjentów z CPS < 10. Jedynie w subpopulacji pacjentów bez ekspresji (CPS < 1) nie odnotowano korzyści z dodania pembrolizumabu do leczenia standardowego, HR = 1,10 (95% CI: 0,72; 1,68).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy OS dla pozostałych podgrup prezentowanych przez autorów publikacji *Janjigian 2024*.

Tabela 31. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w pozostałych podgrupach; analiza końcowa; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2024*).

Podgrupa	pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC		
	n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI)	
<b>populacja ITT</b>			
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 ( <i>Janjigian 2024</i> )			
Ogółem	555/698	<b>0,80 (0,67; 0,94)</b>	
Wiek	< 65 lat	318/397	
	≥ 65 lat	237/301	0,99 (0,77; 1,27)
Płeć	Płeć żeńska	109/134	<b>0,53 (0,36; 0,78)</b>
	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	<b>0,72 (0,59; 0,87)</b>
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn. i Australia	193/224	0,79 (0,60; 1,05)

**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

Podgrupa	pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC		
	n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI)	
	Azja	161/237	1,05 (0,77; 1,43)
	Reszta świata	201/237	<b>0,65 (0,49; 0,86)</b>
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	470/594	<b>0,79 (0,66; 0,95)</b>
	CPS < 1	85/104	1,10 (0,72; 1,68)
Status MSI	Nie-wysoki	522/655	<b>0,83 (0,70; 0,99)</b>
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	<b>0,77 (0,63; 0,94)</b>
	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	<b>0,75 (0,59; 0,95)</b>
	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	<b>0,83 (0,69; 0,99)</b>
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).

W prawie wszystkich ocenianych podgrupach odnotowano przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego leczonych pacjentów i niejednokrotnie, obserwowane różnice na korzyść PEMBRO+SoC osiągały istotność statystyczną. Brak korzystnego efektu z dodania pembrolizumabu do terapii standardowej dotyczył jedynie pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oraz osób mieszkających lub pochodzących z Azji. Natomiast, w podgrupach wyróżnionych w zależności od pierwotnej lokalizacji guza, typu histologicznego według klasyfikacji Laurena czy liczby przerzutów widoczna była przewaga PEMBRO+SoC nad kontrolą w odniesieniu do OS; HR = 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94) u pacjentów z rakiem żołądka; HR = 0,99 (95% CI: 0,74; 1,32) u chorych z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego; HR = 0,67 (95% CI: 0,45; 1,00) u pacjentów z nowotworem o typie rozlanym; HR = 0,87 (95% CI: 0,69; 1,10) u chorych z rakiem o typie jelitowym, HR = 0,80 (95% CI: 0,58; 1,11) u osób z nowotworem o typie pośrednim; HR = 0,81 (95% CI: 0,64; 1,02) u chorych z 0-2

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

przerzutami oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,66; 1,07) u pacjentów z co najmniej 3 przerzutami. Ponadto, dodanie pembrolizumabu do standardowego leczenia przeciwnowotworowego skutkowało wydłużeniem OS bez względu na chemioterapię uwzględnioną w schemacie leczenia, wartości hazardu względnego wyniosły kolejno 0,83 (95% CI: 0,69; 1,00) u pacjentów otrzymujących schemat CAPOX oraz 0,74 (95% CI: 0,49; 1,11) u chorych leczonych cisplatyną i 5-fluorouracylem (FP).

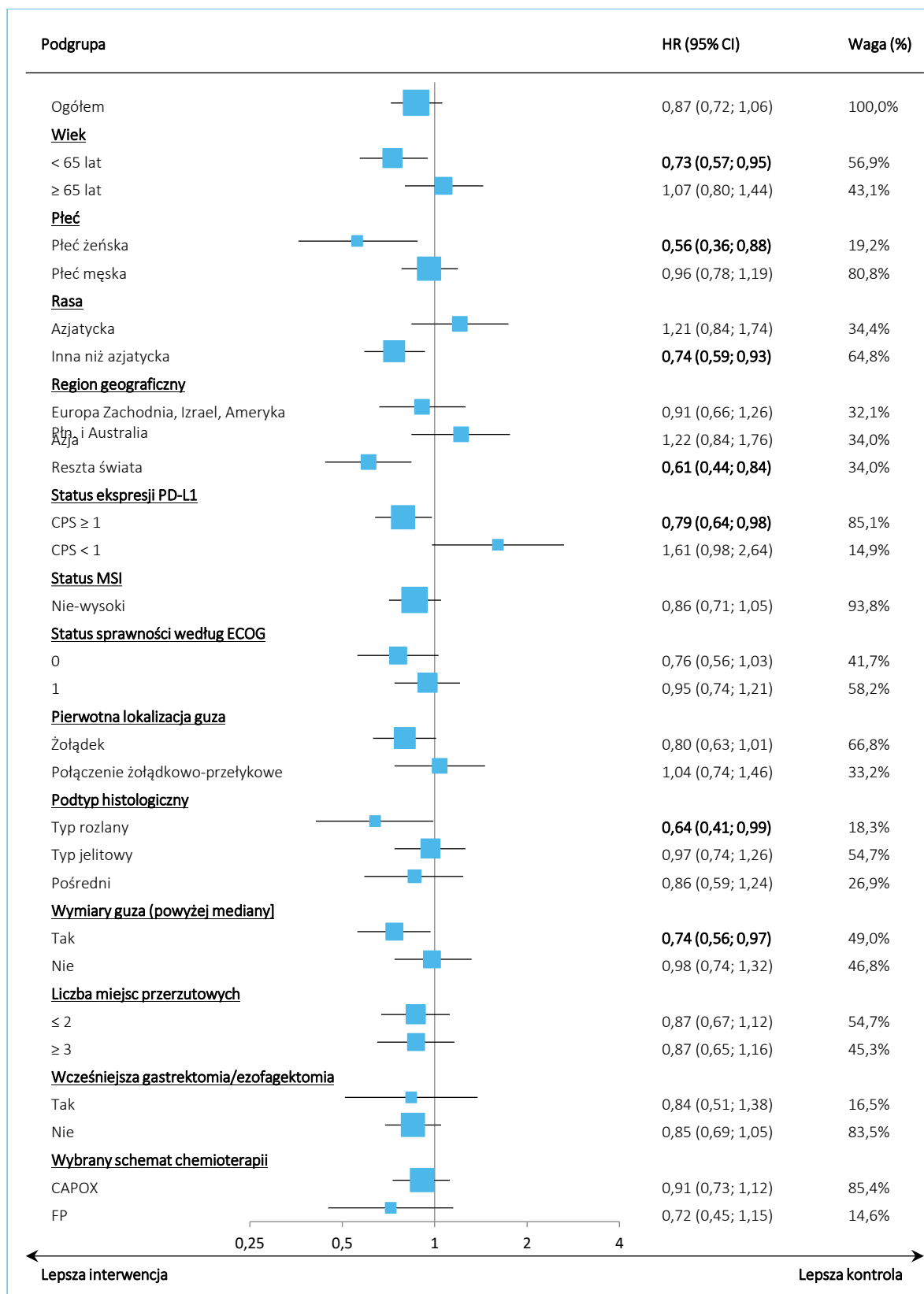
Dodatkowo, wyniki opisanych powyżej analiz PFS w podgrupach przedstawiono na wykresach.

---

Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza *interim*; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).

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  $\geq 1$



KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

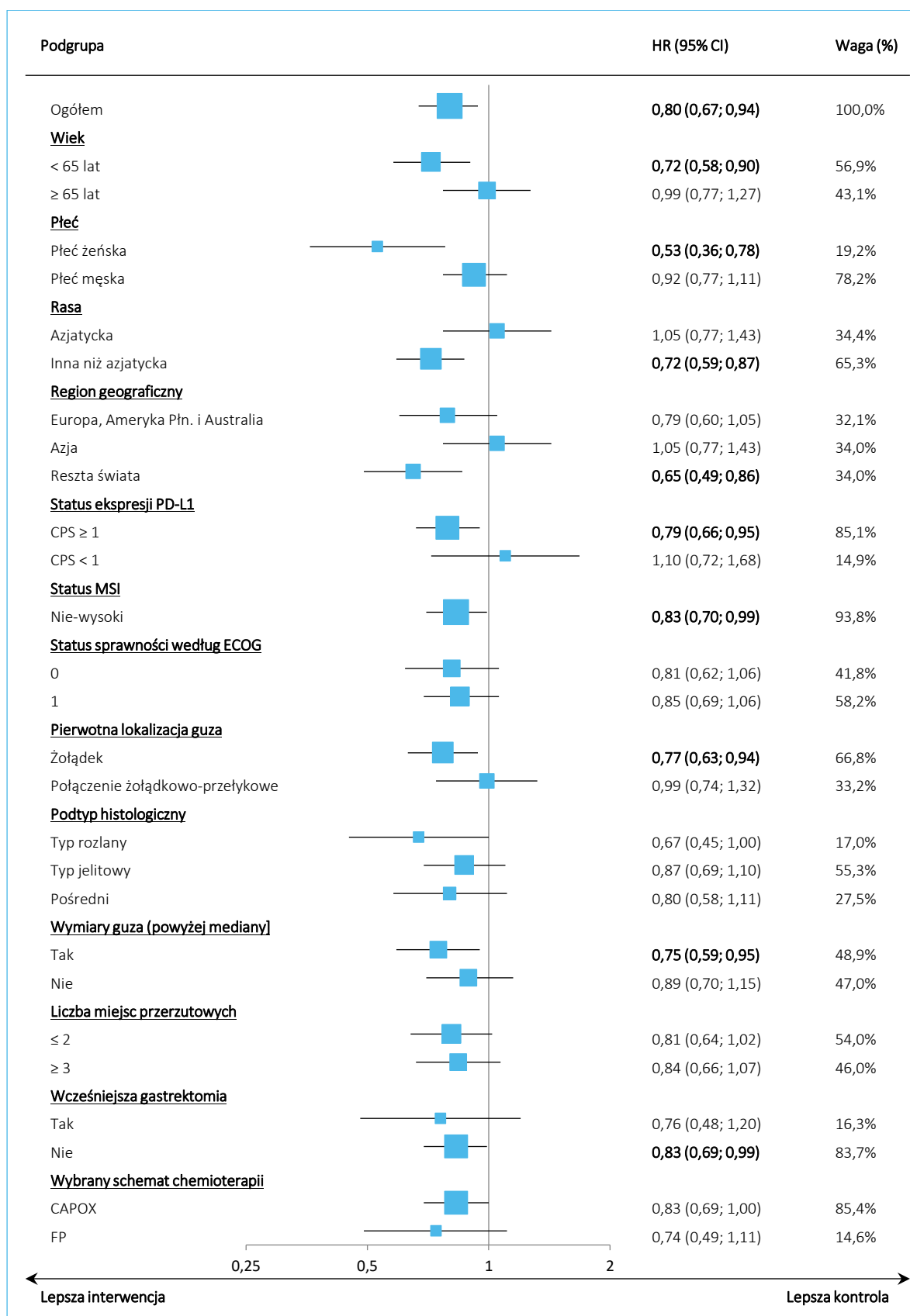
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

---

Wykres 8. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w pozostałych podgrupach; analiza końcowa; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2024*).

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

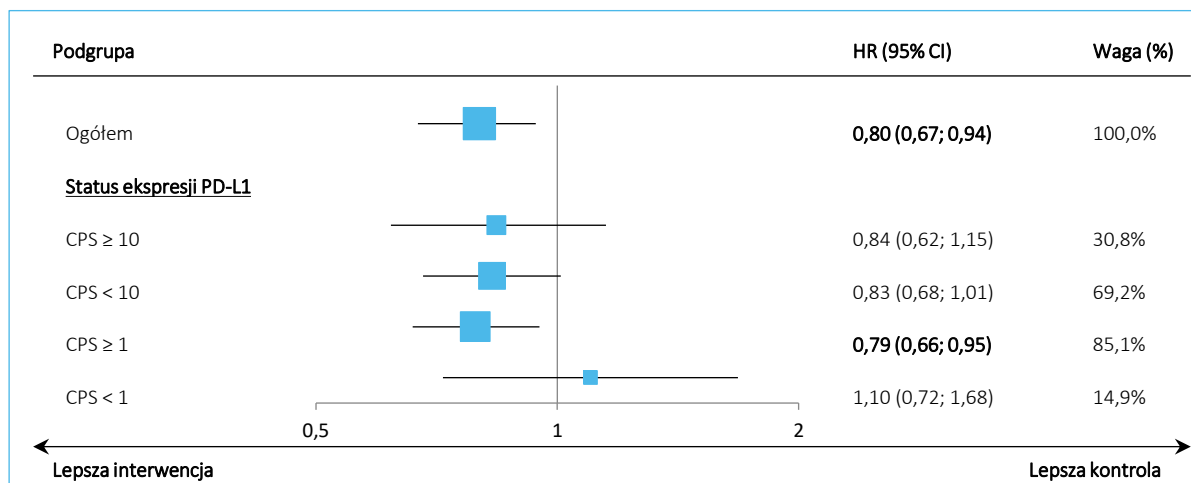
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$



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. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).



### 5.4.3 Odpowiedź na leczenie

W ramach analizy skuteczności porównywanych interwencji oceniano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*), definiowaną jako odsetek pacjentów z częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie (ocena BICR, według kryteriów RECIST 1.1). Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stanowiących części składowe ORR: odpowiedzi częściowej (PR, z ang. *Partial Response*) i odpowiedzi całkowitej (CR, z ang. *Complete Response*) oraz dla pozostałych, możliwych do uzyskania kategorii – choroby stabilnej (StD, z ang. *Stable Disease*) i progresji choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*). Oceniano również odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), uwzględniający chorych osiągających odpowiedź częściową lub całkowitą i chorobę stabilną.

Pierwsza analiza odpowiedzi na leczenie została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Na tym etapie testowano hipotezę o wyższości PEMBRO+SoC nad PBO+SoC w zakresie ORR. Zgodnie z planem, uwzględniono w niej pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811 i poddanych randomizacji (populacja opisywana przez autorów jako: *efficacy population*). Mediana okresu obserwacji tych chorych wyniosła 12,0 miesięcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące opisanej analizy ORR: dane zaczerpnięte z publikacji *Janjigian 2021* (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem; różnica w odsetkach ORR pomiędzy grupami) oraz wyniki obliczeń własnych (wartości RR/RB i RD).

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie (ORR); populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2021*).

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC			
	N=133	N=131	różnica ORR (95% CI)	RB <sup>^</sup> (95% CI)*	RD (95% CI)*	
	n (%)	n (%)				
<b>populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności</b>						
pierwsza analiza <i>interim</i> , DCO 17.06.2020 ( <i>Janjigian 2021</i> )						
ORR, n (%) [95% CI]	99* (74,4%) [66,2%; 81,6%]	68* (51,9%) [43,0%; 60,7%]	<b>22,7% (11,2; 33,7)<sup>1</sup>, p=0,00006</b>	<b>1,43 (1,18; 1,74)</b> p = 0,0002	<b>0,23 (0,11; 0,34)</b> NNT = 5 (3; 9) p < 0,0001	
DCR, n (%) [95% CI]	128* (96,2%) [91,4%; 98,8%]	117* (89,3%) [82,7%; 94,0%]	-	<b>1,08 (1,01; 1,15)</b> p = 0,0315	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b> NNT = 15 (8; 138) p = 0,0285	
CR	15 (11,3%)	4 (3,1%)	-	<b>3,69 (1,26; 10,84)</b> p = 0,0173	<b>0,08 (0,02; 0,14)</b> NNT = 13 (7; 48) p = 0,0085	
PR	84 (63,2%)	64 (48,9%)	-	<b>1,29 (1,04; 1,61)</b> p = 0,0210	<b>0,14 (0,02; 0,26)</b> NNT = 7 (4; 41) p = 0,0180	
Najlepsza odpowiedź	StD	29 (21,8%)	49 (37,4%)	-	<b>0,58 (0,39; 0,86)</b> p = 0,0068	<b>-0,16 (-0,26; -0,05)</b> NNH = 7 (4; 22) p = 0,0049
	PD	5 (3,8%)	7 (5,3%)	-	0,70 (0,23; 2,16) p = 0,5391	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,5369
	Nieosiągalne do oceny <sup>2</sup>	0 (0,0%)	2 (1,5%)	-	0,20 (0,01; 4,06) p = 0,2928	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,2395
	Nie oceniano <sup>3</sup>	0 (0,0%)	5 (3,8%)	-	0,09 (0,01; 1,60) p = 0,1012	<b>-0,04 (-0,07; 0,00)</b> p = 0,0357

<sup>^</sup> RB (korzyść względna) dla korzystnych punktów końcowych; RR (ryzyko względne) dla niekorzystnych punktów końcowych.

<sup>1</sup> obliczona za pomocą metody Miettinen i Nurminen, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS ≥ 1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP].

<sup>2</sup> dotyczy pacjentów, u których wykonano co najmniej jedno badanie obrazowe po rozpoczęciu leczenia, jednak nie była możliwa ocena odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;

<sup>3</sup> dotyczy pacjentów, u których nie wykonano ani jednego badania obrazowego po rozpoczęciu leczenia.

W ocenianej populacji, do daty odcięcia danych 17 czerwca 2020 r. odpowiedź stwierdzoną przez BICR według kryteriów RECIST 1.1 odnotowano u 74,4% chorych z grupy interwencji (CR: 11,3%, PR: 63,2%) oraz 51,9% pacjentów z grupy kontrolnej (CR: 3,1%, PR: 48,9%). Przewaga ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem (PBO+SoC) była istotna statystycznie; różnica w odsetkach ORR

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

wyniosła 22,7% (95%CI: 11,2%; 33,7%),  $p = 0,00006$ . W obliczeniach własnych również stwierdzono znacznie wyższą skuteczność w zakresie ORR dla pembrolizumabu dodanego do leczenia standardowego względem kontroli; RB = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74),  $p = 0,0002$ ; RD = 0,23 (95% CI: 0,11; 0,34), NNT = 5,  $p < 0,0001$ . Istotne korzyści z dodania pembrolizumabu do SoC zaobserwowano również analizach uwzględniających poszczególne rodzaje odpowiedzi, dla odpowiedzi całkowitej (CR) było to: RB = 3,69 (95% CI: 1,26; 10,84),  $p = 0,0173$ , RD = 0,08 (95% CI: 0,02; 0,14), NNT = 13,  $p = 0,0085$ ; a dla odpowiedzi częściowej (PR): RB = 1,29 (95% CI: 1,04; 1,61),  $p = 0,0210$ , RD = 0,14 (95% CI: 0,02; 0,26), NNT = 7,  $p = 0,0180$ . Odsetki DCR, tj. odsetki pacjentów uzyskujących chorobę stabilną lub osiągających częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie, wyniosły 96,2% dla grupy interwencji oraz 89,3% dla grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli choroby było zatem istotnie wyższe w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC; RB = 1,08 (95% CI: 1,01; 1,15),  $p = 0,0315$ , RD = 0,07 (0,01; 0,13), NNT = 15,  $p = 0,0285$ .

W kolejnej tabeli przedstawiono pozostałe parametry dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie (wyniki pierwszej analizy *interim*).

Tabela 33. Odpowiedź na leczenie – pozostałe parametry; populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2021).

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
	N=133	N=131
<b>populacja ogólna, uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności</b>		
pierwsza analiza <i>interim</i> , DCO 17.06.2020 (Janjigian 2021)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią, n (%) <sup>1</sup>	99 (74,4%)	68 (51,9%)
DoR, mediana (zakres) [mies.] <sup>2</sup>	10,6 (1,1+; 16,5+)	9,5 (1,4+; 15,4+)
6-mies. DoR [%] <sup>3</sup>	70,3%	61,4%
9-mies. DoR [%] <sup>3</sup>	58,4%	51,1%
Mediana zmiany wymiarów docelowych zmian nowotworowych, względem wartości wyjściowej [%] <sup>4</sup>	-65% [N=124]	-49% [N=122]
Liczba pacjentów z redukcją wielkości zmian nowotworowych o $\geq 80\%$ względem wartości wyjściowej, n (%) <sup>4</sup>	40* (32,3%) [N=124]	18* (14,8%) [N=122]

1 w momencie DCO 17.06.2020 odpowiedź utrzymywała się u 50,5% osób z grupy interwencji, u których wystąpiła odpowiedź oraz u 44,1% osób z grupy kontrolnej, z odpowiedzią;

2 w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR);

3 oszacowanie metodą Kaplana-Meiera;

4 w analizie zmiany wielkości zmian nowotworowych, względem wartości wyjściowej uwzględniano wyłącznie pacjentów z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST (wyjściowo) i  $\geq 1$  wykonanym w trakcie leczenia badaniem, możliwym do oceny; liczebność analizowanych grup to 124 (PEMBRO+SoC) vs 122 (PBO+SoC).

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  $\geq 1$

Różnice w efektach leczenia porównywanych interwencji obejmowały następujące zależności: prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było wyższe w grupie PEMBRO+SoC niż PBO+SoC (opis powyżej), a odpowiedzi osiągnięte przez pacjentów z grupy interwencji były głębsze niż w grupie kontrolnej (mediana redukcji wymiarów zmian docelowych, względem wartości wyjściowej wyniosła: -65% vs -49%, a zmniejszenie wielkości zmian nowotworowych o  $\geq 80\%$  odnotowano u 32,3% vs 14,8% chorych). Ponadto, wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej uzyskiwano bardziej długotrwałe odpowiedzi niż w grupie kontrolnej, mediany DoR wyniosły odpowiednio 10,6 vs 9,5 miesiąca. W grupie interwencji prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 6 lub 9 miesięcy oszacowano na 70,3% oraz 58,4%, a w grupie kontrolnej było to kolejno: 61,4% oraz 51,1%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki kolejnych analiz ORR, prowadzonych w ramach drugiej i trzeciej analizy *interim* oraz analizy końcowej. Wymienione analizy zostały wykonane po zakończeniu rekrutacji pacjentów do badania, w ocenach uwzględniano całą populację badania KEYNOTE-811 (698 chorych), a także wyodrębnioną z niej subpopulację pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS  $\geq 1$  (594 pacjentów). Odpowiednie dane (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem; różnica w odsetkach ORR pomiędzy grupami) zaczerpnięto z publikacji *Janjigian 2023*, *Janjigian 2024* oraz z dokumentu *EPAR Keytruda 2023*. Zaprezentowano również wyniki obliczeń własnych dotyczących porównań pomiędzy grupami: wartości RB i RD.

Tabela 34. Odpowiedź na leczenie (ORR); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2023*, *Janjigian 2024*, *EPAR Keytruda 2023*).

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		
	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	RB# (95% CI)*	RD (95% CI)*	
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq 1</math>)</b>					
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 ( <i>Janjigian 2023</i> )					
N	298	296	-	-	
ORR	218 (73,2%) [67,7%; 78,1%] <sup>1</sup>	173 (58,4%) [52,6%; 64,1%] <sup>1</sup>	<b>1,25 (1,11; 1,41)</b> <b>p = 0,0002</b>	<b>0,15 (0,07; 0,22)</b> <b>NNT = 7 (5; 14)</b> <b>p = 0,0001</b>	
DCR	273 (91,6%) [87,9%; 94,5%] <sup>^</sup>	256 (86,5%) [82,1%; 90,2%] <sup>^</sup>	<b>1,06 (1,00; 1,12)</b> <b>p = 0,0464</b>	<b>0,05 (0,00; 0,10)</b> <b>NNT = 20 (10; 857)</b> <b>p = 0,0449</b>	
Najlepsza odpowiedź	CR	42 (14,1%) [10,4%; 18,6%] <sup>^</sup>	29 (9,8%) [6,7%; 13,8%] <sup>^</sup>	1,44 (0,92; 2,24) p = 0,1093	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1056

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  $\geq 1$

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		
	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	RB# (95% CI)*	RD (95% CI)*	
PR	176 (59,1%) [53,2%; 64,7% <sup>^</sup> ]	144 (48,6%) [42,8%; 54,5% <sup>^</sup> ]	<b>1,21 (1,04; 1,41)</b> p = 0,0115	<b>0,10 (0,02; 0,18)</b> NNT = 10 (6; 42) p = 0,0105	
StD	55 (18,5%) [14,2%; 23,3% <sup>^</sup> ]	83 (28,0%) [23,0%; 33,5% <sup>^</sup> ]	<b>0,66 (0,49; 0,89)</b> p = 0,0064	<b>-0,10 (-0,16; -0,03)</b> NNH = 11 (7; 36) p = 0,0054	
PD	16 (5,4%) [3,1%; 8,6% <sup>^</sup> ]	22 (7,4%) [4,7%; 11,0% <sup>^</sup> ]	0,72 (0,39; 1,35) p = 0,3067	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3040	
Nieosiągalność do oceny <sup>2</sup>	1 (0,3%) [0,0%; 1,9% <sup>^</sup> ]	5 (1,7%) [0,6%; 3,9% <sup>^</sup> ]	0,20 (0,02; 1,69) p = 0,1390	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0990	
Nie oceniano <sup>3</sup>	8 (2,7%) [1,2%; 5,2% <sup>^</sup> ]	13 (4,4%) [2,4%; 7,4% <sup>^</sup> ]	0,61 (0,26; 1,45) p = 0,2652	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2598	
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 ( <i>Janjigian 2023</i> )					
N	298	296	-	-	
ORR	218 (73,2%) [67,7%; 78,1%]	173 (58,4%) [52,6%; 64,1%]	<b>1,25 (1,11; 1,41)</b> p = 0,0002	<b>0,15 (0,07; 0,22)</b> NNT = 7 (5; 14) p = 0,0001	
DCR	273 (91,6%)	256 (86,5%)	<b>1,06 (1,00; 1,12)</b> p = 0,0464	<b>0,05 (0,00; 0,10)</b> NNT = 20 (10; 857) p = 0,0449	
CR	49 (16,4%)	30 (10,1%)	<b>1,62 (1,06; 2,48)</b> p = 0,0256	<b>0,06 (0,01; 0,12)</b> NNT = 16 (9; 115) p = 0,0229	
Najlepsza odpowiedź	PR	169 (56,7%)	143 (48,3%)	<b>1,17 (1,01; 1,37)</b> p = 0,0413	<b>0,08 (0,00; 0,16)</b> NNT = 12 (7; 252) p = 0,0397
	StD	55 (18,5%)	83 (28,0%)	<b>0,66 (0,49; 0,89)</b> p = 0,0064	<b>-0,10 (-0,16; -0,03)</b> NNT = 11 (7; 36) p = 0,0054
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 ( <i>Janjigian 2024</i> )					
N	298	296	-	-	
ORR	218 (73,2%) [67,7%; 78,1%] <sup>4</sup>	173 (58,4%) [52,6%; 64,1%] <sup>4</sup>	<b>1,25 (1,11; 1,41)</b> p = 0,0002	<b>0,15 (0,07; 0,22)</b> NNT = 7 (5; 14) p = 0,0001	
DCR	273 (91,6%)	256 (86,5%)	<b>1,06 (1,00; 1,12)</b> p = 0,0464	<b>0,05 (0,00; 0,10)</b> NNT = 20 (10; 857) p = 0,0449	
Najlepsza odpowiedź	CR	51 (17,1%)	31 (10,5%)	<b>1,63 (1,08; 2,48)</b> p = 0,0208	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> NNT = 16 (9; 90) p = 0,0183
	PR	167 (56,0%)	142 (48,0%)	1,17 (1,00; 1,36) p = 0,0501	<b>0,08 (0,00; 0,16)</b> p = 0,0484

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

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		
	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]	RB# (95% CI)*	RD (95% CI)*	
StD	55 (18,5%)	83 (28,0%)	<b>0,66 (0,49; 0,89)</b> p = 0,0064	<b>-0,10 (-0,16;-0,03)</b> NNT = 11 (7; 36) p = 0,0054	
<b>populacja ITT<sup>&amp;</sup></b>					
<i>druga analiza interim, DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)</i>					
N	350	348	-	-	
ORR	254 (72,6%) [67,6%; 77,2%] <sup>5</sup>	208 (59,8%) [54,4%; 65,0%] <sup>5</sup>	<b>1,21 (1,09; 1,35)</b> p = 0,0004	<b>0,13 (0,06; 0,20)</b> NNT = 8 (6; 18) p = 0,0003	
DCR	321 (91,7%) [88,3%; 94,4%] <sup>^</sup>	304 (87,4%) [83,4%; 90,7%] <sup>^</sup>	1,05 (1,00; 1,10) p = 0,0608	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0594	
Najlepsza odpowiedź	CR	49 (14,0%) [10,5%; 18,1%] <sup>^</sup>	38 (10,9%) [7,8%; 14,7%] <sup>^</sup>	1,28 (0,86; 1,91) p = 0,2197	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2173
	PR	205 (58,6%) [53,2%; 63,8%] <sup>^</sup>	170 (48,9%) [43,5%; 54,2%] <sup>^</sup>	<b>1,20 (1,04; 1,38)</b> p = 0,0105	<b>0,10 (0,02; 0,17)</b> NNT = 11 (6; 43) p = 0,0097
	StD	67 (19,1%) [15,2%; 23,7%] <sup>^</sup>	96 (27,6%) [23,0%; 32,6%] <sup>^</sup>	<b>0,69 (0,53; 0,91)</b> p = 0,0091	<b>-0,08 (-0,15;-0,02)</b> NNT = 12 (7; 46) p = 0,0081
	PD	19 (5,4%) [3,3%; 8,3%] <sup>^</sup>	23 (6,6%) [4,2%; 9,8%] <sup>^</sup>	0,82 (0,46; 1,48) p = 0,5127	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5119
	Nieosiągalne do oceny <sup>2</sup>	1 (0,3%) [0,0%; 1,6%] <sup>^</sup>	5 (1,4%) [0,5%; 3,3%] <sup>^</sup>	0,20 (0,02; 1,69) p = 0,1394	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0995
	Nie oceniano <sup>3</sup>	9 (2,6%) [1,2%; 4,8%] <sup>^</sup>	16 (4,6%) [2,7%; 7,4%] <sup>^</sup>	0,56 (0,25; 1,25) p = 0,1561	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1495
	<i>trzecia analiza interim, DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)</i>				
N	350	348	-	-	
ORR	254 (72,6%) [67,6%; 77,2%]	209 (60,1%) [54,7%; 65,2%]	<b>1,21 (1,09; 1,35)</b> p = 0,0005	<b>0,13 (0,06; 0,19)</b> NNT = 8 (6; 18) p = 0,0004	
DCR	321 (91,7%)	304 (87,4%)	1,05 (1,00; 1,10) p = 0,0608	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0594	
Najlepsza odpowiedź	CR	58 (16,6%)	39 (11,2%)	<b>1,48 (1,01; 2,16)</b> p = 0,0424	<b>0,05 (0,00; 0,10)</b> NNT = 19 (10; 401) p = 0,0398
	PR	196 (56,0%)	170 (48,9%)	1,15 (0,99; 1,32) p = 0,0595	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0580
	StD	67 (19,1%)	95 (27,3%)	<b>0,70 (0,53; 0,92)</b> p = 0,0115	<b>-0,08 (-0,14;-0,02)</b> NNT = 13 (7; 53) p = 0,0104
<i>analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)</i>					
N	350	348	-	-	

**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  $\geq$  1

Parametr	PEMBRO+SoC n (%) [95% CI]	PBO+SoC n (%) [95% CI]	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
			RB# (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR	254 (72,6%) [67,6%; 77,2%] <sup>6</sup>	209 (60,1%) [54,7%; 65,2%] <sup>6</sup>	<b>1,21 (1,09; 1,35)</b> p = 0,0005	<b>0,13 (0,06; 0,19)</b> NNT = 8 (6; 18) p = 0,0004
DCR	321 (91,7%)	304 (87,4%)	1,05 (1,00; 1,10) p = 0,0608	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0594
CR	60 (17,1%)	41 (11,8%)	<b>1,46 (1,01; 2,10)</b> p = 0,0460	<b>0,05 (0,00; 0,11)</b> NNT = 19 (10; 629) p = 0,0434
Najlepsza odpowiedź	PR	194 (55,4%)	1,15 (0,99; 1,33) p = 0,0595	0,07 (0,00; 0,15) p = 0,0580
	StD	67 (19,1%)	<b>0,70 (0,53; 0,92)</b> p = 0,0115	<b>-0,08 (-0,14; -0,02)</b> NNT = 13 (7; 53) p = 0,0104

<sup>^</sup> źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

<sup>#</sup> RB (korzyść względna) dla korzystnych punktów końcowych; RR (ryzyko względne) dla niekorzystnych punktów końcowych.

<sup>&</sup> ze względu na wykazanie istotnej przewagi PEMBRO+SoC nad PBO+SoC w zakresie ORR na etapie pierwszej analizy *interim*, w kolejnych analizach (od drugiej analizy *interim*) autorzy nie testowali formalnych hipotez dla tego punktu końcowego (*Janjigian 2023*);

<sup>1</sup> dodatkowe dane dostępne w EPAR Keytruda 2023: różnica w odsetkach ORR: 14,7 (95% CI: 7,1; 22,2), p=0,00008 (analiza wykonana na podstawie metody Mettinena i Nurminena, bez stratyfikacji) (EPAR Keytruda 2023);

<sup>2</sup> dotyczy pacjentów, u których wykonano co najmniej jedno badanie obrazowe po rozpoczęciu leczenia, jednak nie była możliwa ocena odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;

<sup>3</sup> dotyczy pacjentów, u których nie wykonano ani jednego badania obrazowego po rozpoczęciu leczenia;

<sup>4</sup> dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego *Janjigian 2024b*: różnica w odsetkach ORR 14,7 (95% CI: 7,1-22,2) (*Janjigian 2024b*).

<sup>5</sup> dodatkowe dane dostępne w EPAR Keytruda 2023: różnica w odsetkach ORR: 12,8 (95% CI: 5,9; 19,7), p=0,00015 (analiza wykonana na podstawie metody Mettinena i Nurminena, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS ≥ 1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP]).

<sup>6</sup> dodatkowe dane z doniesienia konferencyjnego *Janjigian 2024b* różnica w odsetkach ORR: 12,6 (95% CI: 5,6; 19,4) (*Janjigian 2024b*).

W analizie końcowej (DCO 20.03.2024), w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) odsetki ORR wyniosły 73,2% dla grupy interwencji (PEMBRO+SoC) oraz 58,4% dla grupy kontrolnej (PBO+SoC), w tym odpowiedź całkowitą odnotowano odpowiednio u 17,1% vs 10,5% chorych, a odpowiedź częściową u 56,0% vs 48,0% pacjentów. Wskazywało to na znamienne przewagę PEMBRO+SoC nad kontrolą w odniesieniu do ORR; RB = 1,25 (95% CI: 1,11; 1,41), p = 0,0002, NNT = 7. Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych ORR zaobserwowano następujące zależności: prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR) było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC (RB = 1,63 [95% CI: 1,08; 2,48], p = 0,0208, NNT = 16), w grupie interwencji częściej niż w grupie kontrolnej występowała również odpowiedź częściowa (PR), jednak ta różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RB = 1,17 [95% CI: 1,00; 1,36], p = 0,050). Ponadto, odsetek kontroli choroby był wyższy w grupie PEMBRO+SoC (91,6%) niż w grupie PBO+SoC (86,5%), RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), p = 0,0464, NNT = 20.

Przy uwzględnieniu w analizie populacji ITT odnotowano zbliżone wyniki. Odsetki pacjentów z odpowiedzią wyniosły 72,6% dla grupy leczonej pembrolizumabem dodanym do leczenia standardowego

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

(CR: 17,1%, PR: 55,4%) oraz 60,1% dla grupy kontrolnej (CR: 11,8%, PR: 48,3%). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR) było zatem istotnie statystycznie wyższe dla grupy interwencji (PEMBRO+SoC) niż dla grupy kontrolnej (PBO+SoC); RB = 1,21 (95% CI: 1,09; 1,35), p = 0,0005, NNT = 8. Podobne zależności zaobserwowano w analizie CR: RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,10), p = 0,0460, NNT = 19. Widoczne było również częstsze występowanie PR w grupie leczonej PEMBRO+SoC względem grupy kontrolnej, chociaż odnotowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej; RB = 1,15 (95% CI: 0,99; 1,33), p = 0,0595.

Informacje dotyczące pozostałych parametrów uwzględnionych w ocenie odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) oraz w populacji ITT zebrano w kolejnej tabeli (wyniki drugiej i trzeciej analizy *interim* oraz wyniki analizy końcowej).

Tabela 35. Odpowiedź na leczenie – pozostałe parametry; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024, EPAR Keytruda 2023).

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
<b>subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS <math>\geq</math> 1)</b>		
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią, n	218/298	173/296
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]	1,9 (1,4)	1,9 (1,1)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]	1,4 (0,9-15,2) <sup>^</sup>	1,5 (1,0-7,0) <sup>^</sup>
Mediana DoR (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	11,3 (10,0; 14,3) <sup>2</sup>	9,5 (7,0; 11,2) <sup>3</sup>
24-mies. DoR [%] <sup>4</sup>	33% <sup>5</sup>	19% <sup>5</sup>
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią, n	218/298	173/296
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]	1,8 (1,3)	1,9 (1,0)
Mediana DoR (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	11,3 (9,9; 13,7)	9,6 (7,1; 11,2)
24-mies. DoR [%] <sup>4</sup>	30%	18%
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)		
Liczba pacjentów z odpowiedzią, n	218/298	173/296
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]	1,4 (0,9-15,2)	1,5 (1,0-7,0)
Mediana DoR (zakres) [mies.] <sup>1</sup>	11,3 (1,1+- 60,8+)	9,6 (1,4+- 60,5+)
36-mies. DoR [%] <sup>4</sup>	24%	15%

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  $\geq$  1

Parametr	PEMBRO+SoC	PBO+SoC
<b>populacja ITT</b>		
druga analiza <i>interim</i> , DCO 25.05.2022 ( <i>Janjigian 2023</i> )		
Liczba pacjentów z odpowiedzią, n	254/350	208/348
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]	1,9 (1,3)	2,0 (1,1)
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]	1,4 (0,9-15,2) <sup>^</sup>	1,5 (0,7-7,0) <sup>^</sup>
Mediana DoR (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	11,2 (9,8; 13,2) <sup>6</sup>	9,0 (7,1; 11,2) <sup>7</sup>
24-mies. DoR (95% CI) [%] <sup>4</sup>	31% (24,5%; 37,6%) <sup>8</sup>	19% (12,8%; 25,4%) <sup>8</sup>
Liczba pacjentów z redukcją wymiarów zmian docelowym, względem wartości wyjściowej, n (%)	310* (96%) [N=323]	299* (93%) [N=321]
trzecia analiza <i>interim</i> , DCO 29.03.2023 ( <i>Janjigian 2023</i> )		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	254/350	209/348
Średni czas do uzyskania odpowiedzi (SD) [mies.]	1,9 (1,3)	1,9 (1,0)
Mediana DoR (95% CI) [mies.] <sup>1</sup>	11,3 (9,8; 12,7)	9,5 (7,2; 11,2)
24-mies. DoR [%] <sup>4</sup>	30%	18%
analiza końcowa, DCO 20.03.2024 ( <i>Janjigian 2024</i> )		
Liczba pacjentów z odpowiedzią	254/350	209/348
Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi (zakres) [mies.]	1,4 (0,9-15,2)	1,5 (0,7-7,0)
Mediana DoR (zakres) [mies.] <sup>1</sup>	11,3 (1,1+ to 60,8+)	9,5 (1,4+ - 60,5+)
36-mies. DoR [%] <sup>4</sup>	24%	15%

<sup>^</sup> źródło danych: *EPAR Keytruda 2023*;

<sup>1</sup> w analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR);

<sup>2</sup> dodatkowe dane dostępne w *EPAR Keytruda 2023*: zakres: 1,1+ - 40,1+).

<sup>3</sup> dodatkowe dane dostępne w *EPAR Keytruda 2023*: zakres: 1,4+ - 38,3+).

<sup>4</sup> oszacowanie metodą Kaplana-Meiera;

<sup>5</sup> dodatkowe dane dostępne w *EPAR Keytruda 2023*: [PEMBRO+SoC vs PBO+SoC] pacjenci z odpowiedzią utrzymującą się przez  $\geq 3$  miesiące: 201 (93,9%) vs 141 (89,1%),  $\geq 6$  miesięcy: 155 (74,5%) vs 104 (67,3%),  $\geq 9$  miesięcy: 122 (60,9%) vs 74 (50,2%),  $\geq 12$  miesięcy: 86 (49,2%) vs 58 (41,2%);

<sup>6</sup> dodatkowe dane dostępne w *EPAR Keytruda 2023*: zakres: 1,1+ - 40,1+).

<sup>7</sup> dodatkowe dane dostępne w *EPAR Keytruda 2023*: zakres: 1,4+ - 38,3+).

<sup>8</sup> dodatkowe dane dostępne w *EPAR Keytruda 2023*: [PEMBRO+SoC vs PBO+SoC] pacjenci z odpowiedzią utrzymującą się przez  $\geq 3$  miesiące: 234 (94,0%) vs 173 (89,9%),  $\geq 6$  miesięcy: 179 (74,7%) vs 129 (68,9%),  $\geq 9$  miesięcy: 136 (59,5%) vs 90 (50,3%),  $\geq 12$  miesięcy: 94 (47,8%) vs 70 (41,7%);

W analizie końcowej (DCO 20.03.2024), wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 1,4 miesiąca dla grupy leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej oraz 1,5 miesiąca dla grupy kontrolnej. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w grupie PEMBRO+SoC (11,3 miesiąca) niż w grupie PBO+SoC (9,6 miesiąca), a prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 36

**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  $\geq 1$

miesiący w grupie interwencji wyniosło o kilka punktów procentowych więcej niż w grupie kontrolnej: 24% vs 15%.

W ocenie prowadzonej w populacji ITT odnotowano zbliżone wyniki. Podczas leczenia pembrolizumabem dodanego do terapii standardowej, mediana czasu trwania odpowiedzi była równa 11,3 miesiąca, a w przypadku stosowania wyłącznie leczenia standardowego mediana DoR wyniosła 9,5 miesiąca. Prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 36 miesięcy oszacowano na 24% dla grupy interwencji oraz 15% dla grupy kontrolnej.

### 5.4.3.1 Analiza w podgrupach

Informacje dotyczące analizy odpowiedzi na leczenie (ORR) w podgrupach były dostępne wyłącznie dla pierwszej analizy *interim* (publikacja *Janjigian 2021*) – dane przedstawiono w poniższej tabeli. Populację ogólną tej analizy stanowi populacja uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności obejmująca pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*.

Tabela 36. Odpowiedź na leczenie (ORR); populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności; analiza w podgrupach; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2021*).

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	różnica ORR (95% CI) <sup>2</sup>
<b>populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności</b>			
pierwsza analiza <i>interim</i> , DCO 17.06.2020 ( <i>Janjigian 2021</i> )			
<u>Ogółem</u>		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

Podgrupa		pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
		n/N <sup>1</sup>	różnica ORR (95% CI) <sup>2</sup>
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).

2 dla populacji ITT: analiza wykonana na podstawie metody Mettinena i Nurminena, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego [Australia, Europa, Izrael i Ameryka Płn. vs Azja vs reszta świata], statusu ekspresji PD-L1 [CPS ≥ 1 vs CPS < 1] i stosowanego schematu chemioterapii [CAPOX vs FP]; dla podgrup: analiza wykonana na podstawie metody Mettinena i Nurminena, bez stratyfikacji.

We wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie, podobnie jak w całej ocenianej populacji, odnotowano przewagę PEMBRO+SoC nad komparatorem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi na stosowane leczenie (ORR). Korzyści z dodania pembrolizumabu do terapii standardowej utrzymywały się bez względu na pierwotną lokalizację guza, liczbę miejsc przerzutowych i typ histologiczny nowotworu.

#### 5.4.4 HRQoL

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) była prowadzona w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (*the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30*) i jego modułu dodatkowego, specyficznego dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22, a także EQ-5D-5L.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to zwalidowane narzędzie przeznaczone do oceny jakości życia i funkcjonowania pacjentów onkologicznych. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań, a na podstawie udzielanych przez pacjentów odpowiedzi analizowane są następujące aspekty QoL: funkcjonowanie chorego (5 domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych,

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

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). Dla każdej z domen, 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 2001*).

Przy ocenie HRQoL pacjentów z rakiem żołądka, uzupełnieniem ogólnego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 jest moduł EORTC QLQ-STO22, pozwalający na ocenę jakości życia związanej ze specyfiką lokalizacji ogniska pierwotnego nowotworu. W ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22 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). Analogicznie, jak w przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniki przekształcają się na wynik w skali od 0 do 100 punktów, a wyższa punktacja oznacza większe nasilenie objawów (*Sodergren 2024*).

Narzędzie EQ-5D-5L służy do określenia ogólnego stanu zdrowia, na podstawie prowadzonej przez pacjenta oceny 5 wymiarów funkcjonowania i samopoczucia: poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból i niepokój/depresja. Chory ocenia nasilenie trudności w danym aspekcie, w 5-stopniowej skali, gdzie 1 punkt oznacza „brak problemów”, a 5 punktów – „niemożność wykonywania czynności/bardzo duże nasilenie”. W wyniku przekształceń wyników punktowych uzyskanych dla poszczególnych aspektów funkcjonowania, odniesionych do wartości referencyjnych określonych dla odpowiedniej populacji ogólnej, obliczany jest pojedynczy parametr, wyrażający ogólny stan zdrowia pacjenta – tzw. indeks użyteczności stanu zdrowia (*Health State Index Utility Score*). 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”) (*EuroQol 2019*).

Zgodnie z protokołem, pacjenci powinni wypełniać zadane kwestionariusze w 1, 2, 3, 4 i 5 cyklu, a następnie co drugi cykl (przez pierwszy rok badania lub do czasu zakończenia leczenia, którekolwiek wystąpi wcześniej) i na wizycie końcowej (30 dni po zakończeniu terapii). Na podstawie uzyskanych wyników dla wybranych domen EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22 i EQ-5D-5L obliczane są następujące parametry:

- Średnia zmiana wyniku punktowego dla danej domeny po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least squares mean*)
- Czas do pogorszenia (TTD, z ang. *Time To Deterioration*) definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia pogorszenia w zakresie danej domeny (zmiana o  $\geq 10$  pkt., względem wartości wyjściowej), z potwierdzeniem w kolejnej ocenie.

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

Dane dotyczące wykonanej analizy HRQoL odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Janjigian 2024a* (abstrakt + poster) oraz w dokumencie *EPAR Keytruda 2023*. W obu źródłach danych prezentowano wyniki drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022), uwzględniającej dane dla mediany okresu obserwacji równej 28,4 miesiąca (zakres: 9,3-42,6).

Ogólna liczebność grup uwzględnionych w analizie HRQoL wyniosła 685 pacjentów (345 osób w grupie PEMBRO+SoC vs 340 chorych w grupie PBO+SoC). Wyjściowo, kwestionariusze zostały wypełnione przez > 92% pacjentów w każdej z grup, po 24 tygodniach było to > 55% chorych pozostających w badaniu.

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 37. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 i EQ-5D-5L; średnia zmiana wyniku punktowego po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*EPAR Keytruda 2023*, *Janjigian 2024a*).

Parametr	PEMBRO+SoC, N=345			PBO+SoC, N=340			PEMBRO+SoC vs PBO+SoC różnica w średnich zmianach (95% CI)
	wynik wyjściowy, średnia (SD)	wynik z 24 tyg., średnia (SD)	zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej, średnia <sup>1</sup> (95% CI)	wynik wyjściowy, średnia (SD)	wynik z 24 tyg., średnia (SD)	zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej, średnia <sup>1</sup> (95% CI)	
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
GHS/QoL <sup>^</sup>	68,91 (19,17) [N=320]	70,67 (17,65) [N=231]	1,18 (-1,12; 3,49) [N=344] <sup>2</sup>	67,26 (20,59) [N=322]	72,46 (17,25) [N=190]	2,34 (-0,14; 4,82) [N=339] <sup>3</sup>	-1,16 (-4,23; 1,91), p=0,4595
Funkcjonowanie fizyczne <sup>#</sup>	bd.	bd.	-2,03 (-3,91; -0,15)	bd.	bd.	-2,01 (-4,02; -0,01)	bd.

**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  $\geq 1$

Parametr	PEMBRO+SoC, N=345			PBO+SoC, N=340			PEMBRO+SoC vs PBO+SoC różnica w średnich zmianach (95% CI)
	wynik wyjściowy, średnia (SD)	wynik z 24 tyg., średnia (SD)	zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej, średnia <sup>1</sup> (95% CI)	wynik wyjściowy, średnia (SD)	wynik z 24 tyg., średnia (SD)	zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej, średnia <sup>1</sup> (95% CI)	
Podskala: nudności/wymioty <sup>#</sup>	bd.	bd.	-3,24 (-5,60;-0,89)	bd.	bd.	-3,57 (-6,08;-1,05)	bd.
Podskala: spadek apetytu <sup>#</sup>	bd.	bd.	-6,52 (-9,94;-3,10)	bd.	bd.	-6,62 (-10,27;-2,96)	bd.
<b>EORTC QLQ-STO22</b>							
Podskala: ból <sup>#</sup>	bd.	bd.	-9,76 (-11,87;-7,65)	bd.	bd.	-9,74 (-11,97;-7,51)	bd.
<b>EQ-5D-5L</b>							
EQ-5D-5L VAS <sup>^</sup>	76,33 (16,82) [N=324]	78,66 (14,35) [N=232]	0,95 (-0,87; 2,76) [N=344] <sup>4</sup>	75,93 (18,61) [N=324]	80,16 (14,40) [N=191]	1,63 (-0,30; 3,56) [N=339] <sup>5</sup>	-0,69 (-3,06; 1,68), p=0,5698

<sup>^</sup> źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

<sup>#</sup> źródło danych: doniesienie Janjigian 2024a;

<sup>1</sup> średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Mean);

<sup>2</sup> na podstawie dokumentu EPAR Keytruda 2023; w doniesieniu Janjigian 2024a podano, że liczebność analizowanej grupy to 345 osób;

<sup>3</sup> na podstawie dokumentu EPAR Keytruda 2023; w doniesieniu Janjigian 2024a podano, że liczebność analizowanej grupy to 340 osób;

<sup>4</sup> na podstawie dokumentu EPAR Keytruda 2023; w doniesieniu Janjigian 2024a podano, że liczebność analizowanej grupy to 345 osób;

<sup>5</sup> na podstawie dokumentu EPAR Keytruda 2023; w doniesieniu Janjigian 2024a podano, że liczebność analizowanej grupy to 340 osób.

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej w trakcie 24 tygodni leczenia, zaobserwowano utrzymanie ogólnej jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, średnia zmiana wyniku dla GHS/QoL, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 1,18 pkt. (95% CI: -1,12; 3,49) dla grupy interwencji i 2,34 pkt. (95% CI: -0,14; 4,82) dla grupy kontrolnej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie; różnica w średnich zmianach była równa: -1,16 pkt. (95% CI: -4,23; 1,91), p=0,4595. Ponadto, w obu grupach chorych zaobserwowano pewną poprawę w zakresie obniżenia apetytu, zmiana była zbliżona dla obu grup chorych (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC); średnia zmiana wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła odpowiednio -6,52 oraz -6,62 pkt. Dla pozostałych parametrów ocenianych w ramach EORTC QLQ-C30 średnie wartości zmiany obserwowane w każdej z grup również były porównywalne: dla funkcjonowania fizycznego, -2,03 pkt. dla grupy interwencji oraz -2,01 pkt. dla grupy kontrolnej; dla podskali oceniającej nudności i wymioty, kolejno: -3,24 i -3,57 pkt. Ponadto, zarówno u pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej, jak i u chorych otrzymujących leczenie standardowe + placebo odnotowano poprawę w zakresie nasilenia bólu, ocenianego w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22; średnia zmiana

**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  $\geq$  1

wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -9,76 pkt. dla grupy PEMBRO+SoC oraz -9,74 pkt. dla grupy PBO+SoC.

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

Tabela 38. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; czas do pogorszenia; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024a, EPAR Keytruda 2023).

Parametr	PEMBRO+SoC, N=345 <sup>#</sup>			PBO+SoC, N=340 <sup>#</sup>			PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	I. zdarzeń, n (%)	mediana TTD (95% CI) [mies.]	12-mies. TTD (95% CI) [%]	I. zdarzeń, n (%)	mediana TTD (95% CI) [mies.]	12-mies. TTD (95% CI) [%]	HR (95% CI)
<b>EORTC QLQ-C30</b>							
GHS/QoL	bd.	bd.	68,0% (61,9%; 73,4%)	bd.	bd.	71,3% (65,0%; 76,7%)	1,14 (0,84; 1,55)
Funkcjonowanie fizyczne	bd.	bd.	67,9% (61,8%; 73,2%)	bd.	bd.	70,9% (64,9%; 76,1%)	1,05 (0,78; 1,42)
Podskala: nudności/wymioty	bd.	bd.	63,1% (57,1%; 68,4%)	bd.	bd.	66,5% (60,1%; 72,2%)	1,23 (0,93; 1,63)
Podskala: spadek apetytu	bd.	bd.	68,1% (62,3%; 73,2%)	bd.	bd.	71,8% (65,9%; 76,9%)	1,18 (0,87; 1,60)
<b>EORTC QLQ-STO22</b>							
Podskala: ból <sup>^</sup>	36 (11,3%) [N=319]	NO (NDO; NDO)	86,5% (81,6%; 90,2%)	34 (10,6%) [N=320]	NO (NDO; NDO)	87,8% (83,2%; 91,1%)	0,99 (0,62; 1,58), p=0,9681

<sup>#</sup> tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione poniżej dane pochodzą z doniesienia Janjigian 2024a;

<sup>^</sup> źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

Zarówno w grupie interwencji (PEMBRO+SoC), jak i w grupie kontrolnej (PBO+SoC), mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia w zakresie bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-STO22 nie została osiągnięta. Nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie, wartość hazardu względnego była równa 0,99 (95% CI: 0,62; 1,58), p = 0,9681. Nie stwierdzono również istotnych różnic pomiędzy leczeniem PEMBRO+SoC i PBO+SoC w czasie do pogorszenia dla pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie (ogólny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, nudności i wymioty oraz spadek apetytu, oceniane w skali EORTC QLQ-C30).

Ponadto, w ramach oceny HRQoL, dla wybranych parametrów ocenianych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-STO22, raportowano odsetki pacjentów, u których wystąpiła istotna poprawa lub pogorszenie (zmiana wyniku o  $\geq 10$  punktów, z potwierdzeniem po 6 tygodniach) albo utrzymywał się stan

stabilny (zmiana wyniku o <10 punktów względem wartości wyjściowej). Dostępne dane, zaczerpnięte z doniesienia konferencyjnego *Janjigian 2024a* zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 39. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EPRTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; ogólna poprawa lub utrzymanie się jakości życia leczonych pacjentów; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2024a*).

Parametr	PEMBRO+SoC, N=345 <sup>^</sup>				PBO+SoC, N=340 <sup>^</sup>			
	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	brak danych	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	brak danych
<b>EORTC QLQ-C30</b>								
GHS/QoL	31,6%	40,3%	17,4%	10,7%	31,8%	39,7%	16,5%	12,0%
Funkcjonowanie fizyczne	14,8%	58,3%	15,9%	11,0%	15,9%	56,5%	15,9%	11,8%
Spadek apetytu	32,5%	44,9%	11,6%	11,0%	27,6%	45,0%	14,7%	12,6%
Nudności	22,9%	54,5%	10,4%	12,6%	21,2%	54,1%	13,5%	11,2%
<b>EORTC QLQ-STO22</b>								
Ból	40,0%	42,0%	6,1%	11,9%	32,1%	46,2%	7,4%	14,4%

<sup>^</sup> liczebność populacji uwzględnionej w analizie HRQoL.

Zarówno w grupie interwencji (PEMBRO+SoC), jak i w grupie kontrolnej (PBO+SoC), u większości pacjentów odnotowano istotną poprawę lub utrzymywanie się stanu stabilnego w zakresie wybranych parametrów ocenianych za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22.

Ogółem, wyniki opisanej analizy HRQoL wskazują, że dodanie pembrolizumabu do terapii standardowej (trastuzumab + chemioterapia) nie wpłynęło negatywnie na jakość życia leczonych pacjentów.

#### 5.4.5 Q-TWiST

Analiza Q-TWiST służy do ogólnej oceny efektów leczenia, łącząc wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz jakość życia leczonych pacjentów.

W doniesieniu konferencyjnym *Rha 2025* (abstrakt + poster) odnaleziono wyniki analizy Q-TWiST wykonanej dla chorych włączonych do badania *KEYNOTE-811*. W analizie wykorzystano zebrane do daty 20 marca 2024 r. dane pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej lub otrzymujących leczenie standardowe + placebo. Ocenę prowadzono dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Maksymalny czas obserwacji wyniósł 63 miesiące.

W ramach analizy Q-TWiST obliczano czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (*Quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity*). W ramach prowadzonej analizy, przeżycie pacjenta dzielono na trzy stany:

- Czas bez objawów i bez toksyczności (TWiST, *Time without symptoms or toxicities*), definiowany jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu, bez występowania działań niepożądanych w  $\geq 3$  stopniu nasilenia,
- Czas z toksycznością (TOX, *Toxicity*), tj. okres następujący po randomizacji i przed progresją choroby, w którym występują zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia,
- Czas nawrotu (REL, *Relapse*), obejmujący okres od wystąpienia progresji choroby do zgonu.

Początkowo, za pomocą metody Kaplana-Meiera, skonstruowano krzywe przeżycia dla następujących parametrów: TOX, PFS (przeżycie wolne od progresji choroby) i OS (przeżycie całkowite). Następnie, obliczono średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie (*restricted mean duration*) dla TOX, szacując pole pod krzywą dla TOX dla okresu do 63 miesiąca (maksymalny czas obserwacji w tej analizie). W taki sam sposób wyznaczono wartości średniego czasu przeżycia do określonego momentu w czasie dla pozostałych parametrów. Wartość dla TWiST obliczano jako różnicę pomiędzy wynikami dla PFS i TOX, dla REL była to różnica pomiędzy OS i PFS. Ostateczną wartość parametru Q-TWiST obliczano jako sumę średnich czasów przeżycia do określonego momentu w czasie dla TOX, TWiST i REL, ważonych przez odpowiednie wartości użyteczności stanu zdrowia (*utility value*), opisujące stan ogólny pacjenta. W analizach wykorzystano dwa zestawy tych wartości:

- określone na podstawie wartości użyteczności stanu zdrowia (*health utility scores*) uzyskanych przy wypełnianiu kwestionariusza EQ-5D-5L przez pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*: 0,843 dla TOX, 0,895 dla TWiST i 0,780 dla REL,
- standaryzowane: 0,5 dla TOX, 1,0 dla TWiST i 0,5 dla REL.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące średniego czasu przeżycia do określonego momentu w czasie dla parametrów uwzględnionych w analizie Q-TWiST przeprowadzonej na podstawie danych pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*.

Tabela 40. Analiza Q-TWiST – średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1); badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024a).

Parametr	PEMBRO+SoC, N=298	PBO+SoC, N=296	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	Średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie [mies.] <sup>1</sup>	Średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie [mies.] <sup>1</sup>	różnica (95% CI) <sup>2</sup>
TOX	6,98	4,63	2,36 (-0,24; 4,56)
TWiST	12,03	8,62	3,40 (-0,44; 7,45)
REL	8,87	10,32	-1,45 (-5,84; 3,09)
Q-TWiST – analiza I <sup>3</sup>	23,57	19,66	<b>3,90 (1,30; 6,72)</b>
Q-TWiST – analiza II <sup>4</sup>	19,95	16,09	<b>3,86 (1,47; 6,67)</b>

1 do 63 mies.;

2 wykorzystano metodę *bootstrap*;

3 analiza wykorzystująca wagi użyteczności stanu zdrowia (*utility value*) określone na podstawie wartości uzyskanych przy wypełnianiu kwestionariusza EQ-5D-5L przez pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811: 0,843 dla TOX, 0,895 dla TWiST i 0,780 dla REL

4 analiza wykorzystująca standardowe wartości użyteczności stanu zdrowia (*utility value*): 0,5 dla TOX, 1,0 dla TWiST i 0,5 dla REL.

W analizie uwzględniającej do 63 miesięcy obserwacji, zarówno średni czas z toksycznością (TOX), jak i średni czas przeżycia bez objawów i bez toksyczności (TWiST) były dłuższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, odpowiednio o 2,36 i 3,40 miesiąca. Natomiast, średni czas przeżycia od progresji choroby do zgonu (REL) dla tego okresu wyniósł o 1,45 miesiąca mniej dla grupy leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej niż dla grupy kontrolnej. Jak opisano powyżej, autorzy wykonali dwie analizy Q-TWiST, stosując różne wagi dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie. W pierwszym wariantcie, wykorzystującym wartości użyteczności stanu zdrowia określone na podstawie danych z badania KEYNOTE-811, skorygowany o jakość życia, średni czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności obliczono na 23,57 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 19,66 miesiąca dla grupy PBO+SoC. W drugim wariantcie analizy, w którym przyjęto standardowe wartości użyteczności stanu zdrowia, wartości Q-TWiST wyniosły kolejno 19,95 miesiąca dla grupy interwencji oraz 16,09 dla grupy kontrolnej: W obu analizach, stwierdzono istotne wydłużenie czasu Q-TWiST podczas leczenia pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej względem kontroli, kolejno: 3,90 miesiąca (95% CI: 1,30; 6,72) w analizie I oraz 3,86 miesiąca (95% CI: 1,47; 6,67) w analizie II.

Ponadto, przy porównaniu różnic pomiędzy grupami, po obliczeniu różnicy bezwzględnej pomiędzy wartościami Q-TWiST dla grupy interwencji względem grupy kontrolnej, uzyskany wynik podzielono przez wartość średniego przeżycia do określonego momentu w czasie dla OS uzyskanego w grupie kontrolnej. Klinicznie istotna (*clinically important*) poprawa w zakresie Q-TWiST obserwowana przy stosowaniu ocenianej interwencji to zwiększenie wartości tego parametru o  $\geq$  10% względem komparatora, a wyraźnie

klinicznie istotna (*clearly clinically important*) poprawa powinna wynieść  $\geq 15\%$ . Dostępne wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 41. Analiza Q-TWiST – względna poprawa obserwowana przy stosowaniu ocenianej interwencji względem komparatora; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ); badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2024a*).

Analiza	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	Względna poprawa w zakresie Q-TWiST (95% CI) [%] <sup>1,2</sup>
Q-TWiST – analiza I <sup>3</sup>	16,57% (5,18; 30,04)
Q-TWiST – analiza II <sup>4</sup>	16,38% (6,20; 29,73)

1 obliczana jako: różnica bezwzględna pomiędzy wartościami Q-TWiST dla grupy interwencji względem grupy kontrolnej, podzielona przez wartość średniego przeżycia do określonego momentu w czasie dla OS uzyskanego w grupie kontrolnej;

2 do 63 mies.;

3 analiza wykorzystująca wagi użyteczności stanu zdrowia (*utility value*) określone na podstawie wartości uzyskanych przy wypełnianiu kwestionariusza EQ-5D-5L przez pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811*: 0,843 dla TOX, 0,895 dla TWiST i 0,780 dla REL

4 analiza wykorzystująca standardowe wartości użyteczności stanu zdrowia (*utility value*): 0,5 dla TOX, 1,0 dla TWiST i 0,5 dla REL.

W obu wykonanych analizach, w grupie leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej odnotowano wyraźne, klinicznie istotne wydłużenie skorygowanego o jakość życia średniego czasu przeżycia bez objawów progresji choroby i toksyczności względem grupy kontrolnej. W zależności od parametrów przyjętych w analizie względna różnica na korzyść ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) wyniosła 16,57% (95% CI: 5,18; 30,04) lub 16,38% (95% CI: 6,20; 29,73).

Ponadto, autorzy przeprowadzili analizy dodatkowe w ramach, których oceniano wpływ wartości użyteczności stanu zdrowia przyjętych jako wagi dla parametrów TOX i REL na uzyskane wyniki (dla TWiST stosowano wagę 1, reprezentującą w pełni dobry stan zdrowia). W ocenach wykorzystujących różne wagi dla TOX i REL (od 0,00 do 1,00), różnice pomiędzy grupami w średnim czasie przeżycia Q-TWiST wahały się od 1,96 do 5,76 miesiąca, a względna poprawa w tym zakresie obserwowana przy stosowaniu ocenianej interwencji względem kontroli wyniosła od 8,30% do 24,45%.

## 5.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *KEYNOTE-811* okres monitorowania pacjentów pod kątem występowania zdarzeń niepołączonych obejmował okres od randomizacji, cały okres leczenia i 30 dni po zakończeniu terapii (w przypadku SAEs i AESI: okres obserwacji wydłużano do 90 dni po zakończeniu leczenia lub 30 dni po zakończeniu leczenia, jeśli pacjent rozpoczął kolejną terapię przeciwnowotworową). Zgodnie z założeniem, analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku. Ogółem, liczebność grup uwzględnionych w analizie wyniosła 350 chorych leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej oraz 346 pacjentów otrzymujących leczenie

standardowe + placebo. W dostępnych źródłach nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa, wyodrębnionych dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1).

Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji były dostępne dla wszystkich dat odcięcia danych. Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Dla końcowej analizy (DCO 20.03.2024) dostępne były informacje dotyczące ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, najczęstszych poszczególnych TRAEs i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI). Dodatkowo, bardziej szczegółowe informacje odnośnie bezpieczeństwa analizowanych interwencji zostały przedstawione w dokumencie *EPAR Keytruda 2023*, prezentującym dane dla drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022).

### 5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Informacje dotyczące występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych do czasu analizy końcowej (DCO 20.03.2024) były dostępne w publikacji *Janjigian 2024* oraz w doniesieniu konferencyjnym *Janjigian 2024b*. W kolejnej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem podane przez autorów badania oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 42. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; badanie *KEYNOTE-811*, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2024*, *Janjigian 2024b*).

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem <sup>1</sup>	348 (99%)	346 (100%)	0,99 (0,98; 1,00) p = 0,2499	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2463
TRAEs	341 (97%)	334 (97%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,4898	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,4895
– TRAEs 3-5 stopnia	206 (59%) <sup>2</sup>	176 (51%) <sup>3</sup>	<b>1,16 (1,01; 1,33)</b> p = 0,0350	<b>0,08 (0,01; 0,15)</b> NNH = 13 (7; 162) p = 0,0336
– Ciężkie ( <i>serious</i> ) TRAEs	91 (26%)	79 (23%)	1,14 (0,88; 1,48) p = 0,3315	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,3303
– TRAEs prowadzące do zgonu	4 (1%) <sup>4</sup>	3 (1%) <sup>5</sup>	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
– TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku <sup>6</sup>	130 (37%)	117 (34%)	1,10 (0,90; 1,34) p = 0,3595	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,3586
o Pembrolizumab	30 (9%)	17 (5%)	1,74 (0,98; 3,10) p = 0,0583	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0535

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  $\geq$  1

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
o Trastuzumab	27 (8%)	12 (3%)	<b>2,22 (1,15; 4,32)</b> p = 0,0182	<b>0,04 (0,01; 0,08)</b> NNH = 24 (14; 118) p = 0,0143
o Chemioterapeutyk (dowolny)	120 (34%)	116 (34%)	1,02 (0,83; 1,26) p = 0,8324	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,8323
o Wszystkie leki	11 (3%)	9 (3%)	1,21 (0,51; 2,88) p = 0,6694	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6687

# źródło danych: *Janjigian 2024b*;

- 1 wszystkie zdarzenia niepożądane odnotowano w czasie leczenia i w okresie 30 dni po zakończeniu terapii (w przypadku SAEs: 90 dni);
- 2 w tym u 202 chorych wystąpiła zdarzenia 3-4 stopnia nasilenia, a u 4 osób: zdarzenia 5 stopnia (*Janjigian 2024b*);
- 3 w tym u 173 chorych wystąpiła zdarzenia 3-4 stopnia nasilenia, a u 3 osób: zdarzenia 5 stopnia (*Janjigian 2024b*);
- 4 w tym: zapalenie wątroby (n=1), sepsa(n=1), zawał mózgu(n=1) i zapalenie płuc (*pneumonitis*) (n=1) – opisane jako TRAEs 5 stopnia (*Janjigian 2024b*);
- 5 w tym: zatorowość płucna (n=1), zapalenie dróg żółciowych (n=1) i zapalenie mięśnia sercowego (n=1) – opisane jako TRAEs 5 stopnia (*Janjigian 2024b*);
- 6 jeśli badacz uznał, że toksyczność jest związana ze stosowaniem jednego leku, pozostałe leki mogły być kontynuowane.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 99% chorych leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej oraz u wszystkich pacjentów otrzymujących placebo + leczenie standardowe. Częstość występowania AEs ogółem była zatem zbliżona w obu grupach chorych; RR = 0,99 (0,98; 1,00), p = 0,2499. Odsetki pacjentów, u których odnotowano TRAEs dowolnego stopnia nasilenia wyniosły 97% w obu grupach chorych, nie wykazano zatem istotnych różnic pomiędzy grupami w tym zakresie, RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,04), p = 0,4898. Natomiast, częstość występowania TRAEs przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń 3-5 stopnia nasilenia była istotnie wyższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; 59% vs 51%, RR = 1,16 (95% CI: 1,01; 1,33), p = 0,0350, NNH = 13. Ciężkie (*serious*) TRAEs odnotowano u 26% chorych w grupie PEMBRO+SoC oraz 23% pacjentów w grupie PBO+SoC, a związane z leczeniem zdarzenia prowadzące do zgonu wystąpiły u kilku pacjentów w każdej z grup. Prawdopodobieństwo występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się istotnie pomiędzy obiema grupami, RR = 1,14 (95% CI: 0,88; 1,48), p = 0,3315, dla ciężkich TRAEs i RR = 1,32 (95% CI: 0,30; 5,85), p = 0,7163.

TRAEs prowadzące do trwałego zakończenia stosowania dowolnego leku uwzględnionego w leczeniu skojarzonym odnotowano u 37% chorych z grupy PEMBRO+SoC oraz u 34% pacjentów z grupy PBO+SoC. Ryzyko występowania takich zdarzeń nie różniło się znamienne pomiędzy porównywanymi grupami; RR = 1,10 (95% CI: 0,90; 1,34), p = 0,3595. Podobne zależności zaobserwowano przy uwzględnieniu TRAEs prowadzących do odstawienia wszystkich stosowanych leków oraz TRAEs prowadzących do zakończenia stosowania pembrolizumabu lub chemioterapeutyku. Jedynie ryzyko występowanie TRAEs

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  $\geq$  1

prowadzących do odstawienia trastuzumabu było istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR = 2,22 (95% CI: 1,15; 4,32), p = 0,0182, NNH = 24.

### 5.5.2 Poszczególne TRAEs

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ryzyka występowania najczęstszych, poszczególnych TRAEs odnotowanych u pacjentów leczonych PEMBRO+SoC lub PBO+SoC. Przedstawione poniżej informacje dotyczą analizy końcowej (DCO 20.03.2024) i pochodzą z publikacji *Janjigian 2024* (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem). W tabeli zamieszczono również wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania wymienionych zdarzeń, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 43. Poszczególne TRAEs; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥ 3 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	166 (47%)	145 (42%)	1,13 (0,96; 1,34) p = 0,1440	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1423	31 (9%)	27 (8%)	1,14 (0,69; 1,86) p = 0,6154	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6149
Nudności	154 (44%)	153 (44%)	1,00 (0,84; 1,18) p = 0,9535	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9535	14 (4%)	15 (4%)	0,92 (0,45; 1,88) p = 0,8249	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8249
Niedokrwistość	110 (31%)	112 (32%)	0,97 (0,78; 1,21) p = 0,7899	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7899	24 (7%)	20 (6%)	1,19 (0,67; 2,11) p = 0,5600	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5592
Zmniejszenie liczby neutrofilów	94 (27%)	83 (24%)	1,12 (0,87; 1,44) p = 0,3854	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,3845	28 (8%)	30 (9%)	0,92 (0,56; 1,51) p = 0,7490	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,7490
Spadek apetytu	92 (26%)	91 (26%)	1,00 (0,78; 1,28) p = 0,9964	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9964	12 (3%)	11 (3%)	1,08 (0,48; 2,41) p = 0,8540	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8540
Zmniejszenie liczby płytek krwi	91 (26%)	93 (27%)	0,97 (0,75; 1,24) p = 0,7927	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,7927	23 (7%)	23 (7%)	0,99 (0,57; 1,73) p = 0,9678	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9678
Wymioty	88 (25%)	86 (25%)	1,01 (0,78; 1,31) p = 0,9302	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9302	14 (4%)	10 (3%)	1,38 (0,62; 3,07) p = 0,4246	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4217
Obwodowa neuropatia czuciowa	84 (24%)	73 (21%)	1,14 (0,86; 1,50) p = 0,3605	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3594	13 (4%)	7 (2%)	1,84 (0,74; 4,55) p = 0,1891	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1805
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	80 (23%)	73 (21%)	1,08 (0,82; 1,43) p = 0,5755	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5752	6 (2%)	6 (2%)	0,99 (0,32; 3,04) p = 0,9840	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9840
Zmęczenie	69 (20%)	57 (16%)	1,20 (0,87; 1,64) p = 0,2681	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2664	13 (4%)	8 (2%)	1,61 (0,67; 3,83) p = 0,2845	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2786
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparagianowej	68 (19%)	50 (14%)	1,34 (0,96; 1,88) p = 0,0820	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0793	6 (2%)	1 (<1%)	5,93 (0,72; 49,01) p = 0,0985	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0579

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥ 3 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neuropatia obwodowa	59 (17%)	62 (18%)	0,94 (0,68; 1,30) p = 0,7117	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7117	9 (3%)	8 (2%)	1,11 (0,43; 2,85) p = 0,8247	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8246
Neutropenia	59 (17%)	55 (16%)	1,06 (0,76; 1,48) p = 0,7320	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7319	23 (7%)	16 (5%)	1,42 (0,76; 2,64) p = 0,2670	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2632
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	54 (15%)	40 (12%)	1,33 (0,91; 1,95) p = 0,1375	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1346	3 (1%)	1 (<1%)	2,97 (0,31; 28,37) p = 0,3454	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3198
Zmniejszenie liczby leukocytów	53 (15%)	41 (12%)	1,28 (0,87; 1,87) p = 0,2055	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2030	3 (1%)	6 (2%)	0,49 (0,12; 1,96) p = 0,3162	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3064
Reakcja związana z wlewem	43 (12%)	34 (10%)	1,25 (0,82; 1,91) p = 0,3025	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3004	6 (2%)	2 (<1%)	2,97 (0,60; 14,59) p = 0,1812	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1579
Podwyższenie stężenia bilirubiny	42 (12%)	28 (8%)	1,48 (0,94; 2,34) p = 0,0893	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0856	3 (1%)	2 (<1%)	1,48 (0,25; 8,82) p = 0,6650	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6625
Zmniejszenie masy ciała	42 (12%)	25 (7%)	<b>1,66 (1,04; 2,66)</b> <b>p = 0,0353</b>	<b>0,05 (0,00; 0,09)</b> <b>NNH = 21 (11; 243)</b> <b>p = 0,0320</b>	5 (1%)	2 (<1%)	2,47 (0,48; 12,65) p = 0,2775	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2593
Małopłytkowość	40 (11%)	44 (13%)	0,90 (0,60; 1,34) p = 0,6022	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6020	10 (3%)	6 (2%)	1,65 (0,61; 4,48) p = 0,3283	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3219
Astenia	39 (11%)	50 (14%)	0,77 (0,52; 1,14) p = 0,1931	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,1911	7 (2%)	9 (3%)	0,77 (0,29; 2,04) p = 0,5978	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5969
Zapalenie jamy ustnej	38 (11%)	31 (9%)	1,21 (0,77; 1,90) p = 0,4033	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4018	5 (1%)	6 (2%)	0,82 (0,25; 2,67) p = 0,7470	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7467

1 TRAEs występujące u ≥ 10% pacjentów.

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

Najczęstsze TRAEs (dowolnego stopnia nasilenia) występujące wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* to: biegunka (47% chorych leczonych PEMBRO+SoC vs 42% pacjentów otrzymujących PBO+SoC), nudności (44% vs 44%) i niedokrwistość (31% vs 32%). Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się znamiennej pomiędzy grupami; RR = 1,13 (95% CI: 0,96; 1,34), p = 0,1440, dla biegunki; RR = 1,00 (95% CI: 0,84; 1,18), p = 0,9535 dla nudności; RR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21), p = 0,7899 dla niedokrwistości. Spośród wszystkich TRAEs uwzględnionych w analizie (dowolnego stopnia nasilenia), jedynie zmniejszenie masy ciała występowało istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, RR = 1,66 (95% CI: 1,04; 2,66), p = 0,0353, NNH = 21. Pozostałe TRAEs występowały z porównywalną częstością w obu grupach chorych (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC).

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia, w grupie interwencji najczęściej obserwowano występowanie biegunki (9%), zmniejszenia liczby neutrofilów (8%) i niedokrwistości (7%). Natomiast w grupie kontrolnej były to: zmniejszenie liczby neutrofilów (9%), biegunka (8%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (7%). Dla wszystkich ocenianych TRAEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC) w zakresie ryzyka ich występowania.

### 5.5.3 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*) zostały wybrane przez autorów badania *KEYNOTE-811* na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu. Zdefiniowano je jako zdarzenia o podłożu immunologicznym oraz reakcje związane z wlewem.

Poniżej przedstawione informacje dotyczą analizy końcowej (DCO 20.03.2024).

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące ryzyka występowania ogólnych kategorii AESI (raportowano zdarzenia bez względu na związek ze stosowanym leczeniem): liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem pochodzące z doniesienia konferencyjnego *Janjigian 2024b* oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania wymienionych zdarzeń, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 44. AESI – ogólne kategorie zdarzeń; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (*Janjigian 2024b*).

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESI	140 (40%)	86 (25%)	<b>1,61 (1,29; 2,01)</b> p < 0,0001	<b>0,15 (0,08; 0,22)</b> NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
– Ciężkie ( <i>serious</i> ) AESI	37 (11%)	15 (4%)	<b>2,44 (1,36; 4,36)</b> p = 0,0026	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 17 (10; 43) p = 0,0016
– AESI 3-4 stopnia	38 (11%)	11 (3%)	<b>3,42 (1,77; 6,57)</b> p = 0,0002	<b>0,08 (0,04; 0,11)</b> NNH = 14 (9; 26) p < 0,0001
– AESI 5 stopnia	3 (1%)	1 (<1%)	2,97 (0,31; 28,37) p = 0,3454	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3198
– AESI prowadzące do zakończenia leczenia	27 (8%)	14 (4%)	<b>1,91 (1,02; 3,57)</b> p = 0,0441	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> NNH = 28 (14; 538) p = 0,0390

# źródło danych: *Janjigian 2024b*;

- 1 wszystkie zdarzenia niepożądane odnotowano w czasie leczenia i w okresie 30 dni po zakończeniu terapii (w przypadku SAEs: 90 dni);
- 2 w tym: zapalenie wątroby (n=1), sepsa(n=1), zawał mózgu(n=1) i zapalenie płuc (*pneumonitis*) (n=1) (*Janjigian 2024b*);
- 3 w tym: zatorowość płucna (n=1), zapalenie dróg żółciowych (n=1) i zapalenie mięśnia sercowego (n=1) (*Janjigian 2024b*);
- 4 jeśli badacz uznał, że toksyczność jest związana ze stosowaniem jednego leku, pozostałe leki mogły być kontynuowane.

Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania były istotnie wyższy w grupie leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej (40%) niż w grupie otrzymującej leczenie standardowe + placebo (25%), RR = 1,61 (95% CI: 1,29; 2,01), p < 0,0001, NNH = 7, p < 0,0001. Podobne zależności obserwowano przy uwzględnieniu w ocenie ciężkich AESI (RR = 2,44 [95% CI: 1,36; 4,36], p = 0,0026, NNH = 17), AESI 3-4 stopnia nasilenia (RR = 3,42 [95% CI: 1,77; 6,57], p = 0,0002, NNH = 14, p < 0,0001) i AESI prowadzących do zakończenia leczenia (RR = 1,91 [95% CI: 1,02; 3,57], p = 0,0441, RD = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,07], NNH = 28, p = 0,0390).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące występowania poszczególnych zdarzeń uznanych za AEs szczególnego zainteresowania (zdarzenia raportowane bez względu na związek ze stosowanym leczeniem): liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem pochodzące z publikacji *Janjigian 2024* oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania wymienionych zdarzeń, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

Tabela 45. AESI –poszczególne zdarzenia niepożądane; populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2024).

Zdarzenie niepożądane	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥ 3 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje związane z wlewem	58 (17%)	45 (13%)	1,27 (0,89; 1,83) p = 0,1870	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1845	9 (3%)	2 (1%)	4,45 (0,97; 20,44) p = 0,0551	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> p = <b>0,0338</b>
Zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	22 (6%)	5 (1%)	<b>4,35 (1,67; 11,36)</b> p = <b>0,0027</b>	<b>0,05 (0,02; 0,08)</b> NNH = <b>21 (14; 50)</b> p = <b>0,0008</b>	7 (2%)	0 (0%)	14,83 (0,85; 258,64) p = 0,0645	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> p = <b>0,0122</b>
Zapalenie okrężnicy	17 (5%)	10 (3%)	1,68 (0,78; 3,62) p = 0,1846	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1779	9 (3%)	7 (2%)	1,27 (0,48; 3,37) p = 0,6303	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6291
Niedoczynność tarczycy	37 (11%)	16 (5%)	<b>2,29 (1,30; 4,03)</b> p = <b>0,0043</b>	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = <b>17 (11; 50)</b> p = <b>0,0029</b>	1 (<1%)	0 (0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Nadczynność tarczycy	15 (4%)	11 (3%)	1,35 (0,63; 2,89) p = 0,4434	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4409	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Niedoczynność przysadki	5 (1%)	0 (0%)	10,87 (0,60; 195,92) p = 0,1057	<b>0,01 (0,00; 0,03)</b> p = <b>0,0394</b>	2 (1%)	0 (0%)	4,94 (0,24; 102,59) p = 0,3017	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2463
Zapalenie wątroby	2 (1%)	4 (1%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4141	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4048	2 (1%)	2 (1%)	0,99 (0,14; 6,98) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Poważne reakcje skórne	3 (1%)	0 (0%)	6,92 (0,36; 133,48) p = 0,2001	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1313	3 (1%)	0 (0%)	6,92 (0,36; 133,48) p = 0,2001	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1313
Zapalenie nerek	4 (1%)	0 (0%)	8,90 (0,48; 164,64) p = 0,1421	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0715	1 (<1%)	0 (0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Zapalenie tarczycy	4 (1%)	0 (0%)	8,90 (0,48; 164,64) p = 0,1421	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0715	0 (0%)	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

Zdarzenie niepożądane	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥ 3 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie naczyń	4 (1%)	1 (<1%)	3,95 (0,44; 35,20) p = 0,2178	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1803	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Cukrzyca typu 1	1 (<1%)	0 (0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787	1 (<1%)	0 (0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (<1%)	1 (<1%)	0,99 (0,06; 15,74) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Niedokrwistość hemolityczna	1 (<1%)	0 (0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787	1 (<1%)	0 (0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Zapalenie mięśni	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Zapalenie trzustki	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zapalenie mięśnia sercowego	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Zespół Guillaina-Barrégo	0 (0%)	1 (<1%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762	0 (0%)	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

Wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej, do najczęściej występujących AEs zdefiniowanych jako zdarzenia szczególnego zainteresowania należały: reakcje związane z wlewem (17%), niedoczynność tarczycy (11%), zapalenie płuc (*pneumonitis*) (6%), zapalenie okrężnicy (5%) i nadczynność tarczycy (4%). W grupie kontrolnej odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wymienionych zdarzeń były równe: 13% dla reakcji związanych z wlewem, 5% dla niedoczynności tarczycy, 1% dla zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3% dla zapalenia okrężnicy i 3% dla nadczynności tarczycy. Istotnie statystycznie wyższą częstość występowania AESI w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej odnotowano w przypadku zapalenia płuc (*pneumonitis*) i niedoczynności tarczycy; kolejno: RR = 4,35 (95% CI: 1,67; 11,36), p = 0,0027, NNH = 21 oraz RR = 2,29 (95% CI: 1,30; 4,03), p = 0,0043, NNH = 17. Ryzyko występowania pozostałych wymienionych zdarzeń nie różniło się znamienne pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC; kolejno: RR = 1,27 (95% CI: 0,89; 1,83), p = 0,1870 dla reakcji związanych z wlewem, RR = 1,68 (95% CI: 0,78; 3,62), p = 0,1846, dla zapalenia okrężnicy oraz RR = 1,35 (95% CI: 0,63; 2,89), p = 0,4434 dla nadczynności tarczycy. Pozostałe zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowano u ≤ 1% osób w każdej z grup i nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w ryzyku ich występowania.

Spośród AESI ≥ 3 stopnia nasilenia, jedynie reakcje związane z wlewem, zapalenie płuc (*pneumonitis*) i zapalenie okrężnicy wystąpiły u > 1% chorych leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej (kolejno: 3%, 2% i 3% pacjentów). W grupie kontrolnej odsetki chorych, u których wystąpiły wymienione AESI ≥ 3 stopnia wyniosły kolejno 1%, 0% i 2% osób. Dla wszystkich analizowanych AEs szczególnego zainteresowania, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami.

#### 5.5.4 Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji

Rozszerzone informacje dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji przedstawiono w dokumencie *EPAR Keytruda 2023*, dotyczyły one drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022). Jak opisano powyżej, w analizie własnej poszukiwano dostępnych danych dla najdłuższych okresów obserwacji i z dokumentu *EPAR Keytruda 2023* ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, których nie raportowano dla dłuższych okresów obserwacji (analiza końcowa). Były to:

- najczęstsze zdarzenia niepożądane odnotowane w trakcie leczenia, bez względu na związek ze stosowanym leczeniem (TEAEs),

- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);
- TEAEs prowadzące do zgonu.

W kolejnych tabelach przedstawiono następujące informacje dotyczące wymienionych zdarzeń: podane przez autorów liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem oraz wyniki obliczeń własnych – analizy różnic pomiędzy grupami, wyrażone jako wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD).

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące najczęstszych TEAEs odnotowanych wśród pacjentów włączonych do *KEYNOTE-811*, leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej lub otrzymujących leczenie standardowe + placebo.

Tabela 46. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: poszczególne TEAEs; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
			n (%)	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne TEAE	347 (99,1%)	346 (100,0%)	0,99 (0,98; 1,00) p = 0,1344	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1313	248 (70,9%)	225 (65,0%)	1,09 (0,98; 1,21) p = 0,1004	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0989
Biegunka	183 (52,3%)	160 (46,2%)	1,13 (0,97; 1,32) p = 0,1119	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1102	34 (9,7%)	29 (8,4%)	1,16 (0,72; 1,86) p = 0,5406	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5398
Nudności	168 (48,0%)	167 (48,3%)	0,99 (0,85; 1,16) p = 0,9440	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9440	14 (4,0%)	19 (5,5%)	0,73 (0,37; 1,43) p = 0,3569	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3548
Niedokrwistość	157 (44,9%)	159 (46,0%)	0,98 (0,83; 1,15) p = 0,7714	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7714	44 (12,6%)	35 (10,1%)	1,24 (0,82; 1,89) p = 0,3085	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3065
Wymioty	113 (32,3%)	99 (28,6%)	1,13 (0,90; 1,41) p = 0,2932	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2920	17 (4,9%)	11 (3,2%)	1,53 (0,73; 3,21) p = 0,2640	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2590
Zmniejszenie apetytu	110 (31,4%)	111 (32,1%)	0,98 (0,79; 1,22) p = 0,8533	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8533	13 (3,7%)	14 (4,0%)	0,92 (0,44; 1,92) p = 0,8207	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8206
Zmniejszenie liczby neutrofilów	96 (27,4%)	85 (24,6%)	1,12 (0,87; 1,44) p = 0,3900	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,3891	29 (8,3%)	30 (8,7%)	0,96 (0,59; 1,56) p = 0,8554	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,8554
Zmniejszenie liczby płytek krwi	95 (27,1%)	98 (28,3%)	0,96 (0,75; 1,22) p = 0,7279	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,7279	22 (6,3%)	24 (6,9%)	0,91 (0,52; 1,59) p = 0,7299	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7298
Zwiększenie aktywności AST	85 (24,3%)	63 (18,2%)	1,33 (1,00; 1,78) p = 0,0516	<b>0,06 (0,00; 0,12)</b> <b>p = 0,0493</b>	10 (2,9%)	3 (0,9%)	3,30 (0,91; 11,87) p = 0,0682	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0512
Obwodowa neuropatia czuciowa	85 (24,3%)	73 (21,1%)	1,15 (0,87; 1,52) p = 0,3163	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3150	13 (3,7%)	7 (2,0%)	1,84 (0,74; 4,55) p = 0,1891	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1805

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	81 (23,1%)	77 (22,3%)	1,04 (0,79; 1,37) p = 0,7797	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7796	16 (4,6%)	9 (2,6%)	1,76 (0,79; 3,92) p = 0,1687	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1613
Zespół erytrodysestezi dłoniowo-podeszwowej	79 (22,6%)	77 (22,3%)	1,01 (0,77; 1,34) p = 0,9201	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9201	5 (1,4%)	5 (1,4%)	0,99 (0,29; 3,38) p = 0,9854	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9854
Zmniejszenie masy ciała	73 (20,9%)	59 (17,1%)	1,22 (0,90; 1,67) p = 0,2018	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1997	7 (2,0%)	4 (1,2%)	1,73 (0,51; 5,86) p = 0,3783	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3711
Neuropatia obwodowa	65 (18,6%)	65 (18,8%)	0,99 (0,73; 1,35) p = 0,9421	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9421	8 (2,3%)	10 (2,9%)	0,79 (0,32; 1,98) p = 0,6163	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6156
Zwiększenie aktywności ALT	63 (18,0%)	48 (13,9%)	1,30 (0,92; 1,83) p = 0,1388	0,04 (-0,01; 0,10) p = 0,1362	7 (2,0%)	3 (0,9%)	2,31 (0,60; 8,85) p = 0,2230	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2076
Zaparcia	59 (16,9%)	68 (19,7%)	0,86 (0,63; 1,18) p = 0,3404	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3395	bd.	bd.	-	-
Neutropenia	59 (16,9%)	57 (16,5%)	1,02 (0,73; 1,43) p = 0,8921	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,8921	23 (6,6%)	18 (5,2%)	1,26 (0,69; 2,30) p = 0,4443	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4426
Zmniejszenie liczby leukocytów	55 (15,7%)	42 (12,1%)	1,29 (0,89; 1,88) p = 0,1751	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1724	5 (1,4%)	6 (1,7%)	0,82 (0,25; 2,67) p = 0,7470	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7467
Hipokaliemia	54 (15,4%)	41 (11,8%)	1,30 (0,89; 1,90) p = 0,1710	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1683	20 (5,7%)	20 (5,8%)	0,99 (0,54; 1,80) p = 0,9701	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,9701
Gorączka	53 (15,1%)	46 (13,3%)	1,14 (0,79; 1,64) p = 0,4857	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4850	bd.	bd.	-	-
Hipoalbuminemia	52 (14,9%)	55 (15,9%)	0,93 (0,66; 1,32) p = 0,7041	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7040	4 (1,1%)	4 (1,2%)	0,99 (0,25; 3,92) p = 0,9870	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9870
Podwyższenie stężenia bilirubiny	50 (14,3%)	34 (9,8%)	1,45 (0,97; 2,19) p = 0,0734	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0701	8 (2,3%)	3 (0,9%)	2,64 (0,71; 9,85) p = 0,1496	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1319

**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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Astenia	47 (13,4%)	66 (19,1%)	<b>0,70 (0,50; 0,99)</b> p = 0,0451	<b>-0,06 (-0,11; 0,00)</b> NNT = 18 (9; 560) p = 0,0430	10 (2,9%)	11 (3,2%)	0,90 (0,39; 2,09) p = 0,8040	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8039
Trombocytopenia	43 (12,3%)	47 (13,6%)	0,90 (0,61; 1,33) p = 0,6100	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6099	13 (3,7%)	8 (2,3%)	1,61 (0,67; 3,83) p = 0,2845	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2786
Reakcje związane z wle- wem	41 (11,7%)	34 (9,8%)	1,19 (0,78; 1,83) p = 0,4228	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4215	6 (1,7%)	2 (0,6%)	2,97 (0,60; 14,59) p = 0,1812	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1579
Ból brzucha	38 (10,9%)	42 (12,1%)	0,89 (0,59; 1,35) p = 0,5964	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5961	0 (0,0%)	4 (1,2%)	0,11 (0,01; 2,03) p = 0,1379	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0708
Zapalenie jamy ustnej	38 (10,9%)	31 (9,0%)	1,21 (0,77; 1,90) p = 0,4033	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4018	4 (1,1%)	6 (1,7%)	0,66 (0,19; 2,32) p = 0,5154	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5126
Niedoczynność tarczycy	37 (10,6%)	15 (4,3%)	<b>2,44 (1,36; 4,36)</b> p = 0,0026	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 17 (10; 43) p = 0,0016	bd.	bd.	-	-
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje choro- botwórcze ( <i>pneumonia</i> )	37 (10,6%)	15 (4,3%)	<b>2,44 (1,36; 4,36)</b> p = 0,0026	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 17 (10; 43) p = 0,0016	13 (3,7%)	7 (2,0%)	1,84 (0,74; 4,55) p = 0,1891	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1805
Kaszel	29 (8,3%)	19 (5,5%)	1,51 (0,86; 2,64) p = 0,1493	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1447	bd.	bd.	-	-
Obrzęk obwodowy	28 (8,0%)	27 (7,8%)	1,03 (0,62; 1,70) p = 0,9234	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9234	bd.	bd.	-	-
Świąd	28 (8,0%)	18 (5,2%)	1,54 (0,87; 2,73) p = 0,1411	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1364	bd.	bd.	-	-

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	28 (8,0%)	15 (4,3%)	<b>1,85 (1,00; 3,39)</b> <b>p = 0,0487</b>	<b>0,04 (0,00; 0,07)</b> <b>NNH = 28 (14; 967)</b> <b>p = 0,0437</b>	bd.	bd.	-	-
Zapalenie błony śluzowej	27 (7,7%)	26 (7,5%)	1,03 (0,61; 1,72) p = 0,9208	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9208	4 (1,1%)	3 (0,9%)	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
Ból stawów	23 (6,6%)	14 (4,0%)	1,62 (0,85; 3,10) p = 0,1422	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1365	bd.	bd.	-	-
Ból pleców	21 (6,0%)	22 (6,4%)	0,94 (0,53; 1,68) p = 0,8444	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8444	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,25 (0,03; 2,20) p = 0,2102	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1749
Bezsenna	21 (6,0%)	16 (4,6%)	1,30 (0,69; 2,44) p = 0,4202	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4181	bd.	bd.	-	-
Zwroty głowy	19 (5,4%)	12 (3,5%)	1,57 (0,77; 3,17) p = 0,2144	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2090	bd.	bd.	-	-
Ból głowy	19 (5,4%)	20 (5,8%)	0,94 (0,51; 1,73) p = 0,8401	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8401	bd.	bd.	-	-
Zaburzenia smaku	17 (4,9%)	16 (4,6%)	1,05 (0,54; 2,05) p = 0,8851	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8851	bd.	bd.	-	-
Duszność	15 (4,3%)	13 (3,8%)	1,14 (0,55; 2,36) p = 0,7230	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7226	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,74) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Leukopenia	12 (3,4%)	23 (6,6%)	0,52 (0,26; 1,02) p = 0,0571	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0518	2 (0,6%)	4 (1,2%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4141	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4048
Ból mięśni	12 (3,4%)	7 (2,0%)	1,69 (0,68; 4,25) p = 0,2612	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2541	bd.	bd.	-	-

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
			n (%)	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie dróg moczowych	12 (3,4%)	13 (3,8%)	0,91 (0,42; 1,97) p = 0,8159	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8158	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2949	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2445
Alopecja	8 (2,3%)	6 (1,7%)	1,32 (0,46; 3,76) p = 0,6055	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6039	bd.	bd.	-	-
Zatorowość płucna	bd.	bd.	-	-	11 (3,1%)	10 (2,9%)	1,09 (0,47; 2,53) p = 0,8456	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8455
Hiponatremia	bd.	bd.	-	-	8 (2,3%)	10 (2,9%)	0,79 (0,32; 1,98) p = 0,6163	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6156
Dysfagia	bd.	bd.	-	-	7 (2,0%)	9 (2,6%)	0,77 (0,29; 2,04) p = 0,5978	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5969
Zapalenie okrężnicy	bd.	bd.	-	-	6 (1,7%)	4 (1,2%)	1,48 (0,42; 5,21) p = 0,5388	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5355
Nadciśnienie	bd.	bd.	-	-	6 (1,7%)	5 (1,4%)	1,19 (0,37; 3,85) p = 0,7761	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7757
Nieinfekcyjne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	bd.	bd.	-	-	6 (1,7%)	0 (0,0%)	12,85 (0,73; 227,26) p = 0,0815	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> <b>p = 0,0219</b>
Ostre uszkodzenie nerek	bd.	bd.	-	-	5 (1,4%)	2 (0,6%)	2,47 (0,48; 12,65) p = 0,2775	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2593
COVID-19	bd.	bd.	-	-	5 (1,4%)	1 (0,3%)	4,94 (0,58; 42,09) p = 0,1437	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1020
Odwodnienie	bd.	bd.	-	-	5 (1,4%)	5 (1,4%)	0,99 (0,29; 3,38) p = 0,9854	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9854
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca	bd.	bd.	-	-	5 (1,4%)	3 (0,9%)	1,65 (0,40; 6,84) p = 0,4918	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4864

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	bd.	bd.	-	-	5 (1,4%)	4 (1,2%)	1,24 (0,33; 4,56) p = 0,7508	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7502
Zwiększenie aktywności GGTP	bd.	bd.	-	-	4 (1,1%)	5 (1,4%)	0,79 (0,21; 2,92) p = 0,7248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7243
Krwawienie z żołądka	bd.	bd.	-	-	4 (1,1%)	5 (1,4%)	0,79 (0,21; 2,92) p = 0,7248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7243
Krwawienie z przewodu pokarmowego	bd.	bd.	-	-	4 (1,1%)	3 (0,9%)	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
Hipomagnezemia	bd.	bd.	-	-	4 (1,1%)	2 (0,6%)	1,98 (0,36; 10,72) p = 0,4294	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4192
Zmniejszenie liczby limfocytów	bd.	bd.	-	-	4 (1,1%)	4 (1,2%)	0,99 (0,25; 3,92) p = 0,9870	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9870
Hiperglikemia	bd.	bd.	-	-	3 (0,9%)	3 (0,9%)	0,99 (0,20; 4,86) p = 0,9887	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9887
Hipofosfatemia	bd.	bd.	-	-	3 (0,9%)	5 (1,4%)	0,59 (0,14; 2,46) p = 0,4721	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4674
Sepsa	bd.	bd.	-	-	3 (0,9%)	2 (0,6%)	1,48 (0,25; 8,82) p = 0,6650	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6625
Zapalenie płuc występujące w przebiegu choroby COVID-19	bd.	bd.	-	-	2 (0,6%)	5 (1,4%)	0,40 (0,08; 2,02) p = 0,2655	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2488
Gorączka neutropeniczna	bd.	bd.	-	-	2 (0,6%)	4 (1,2%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4141	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4048

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia 3-5 stopnia			
	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC		PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
			n (%)	n (%)			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedociśnienie	bd.	bd.	-	-	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1,98 (0,18; 21,70) p = 0,5771	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5688
Oslabienie ( <i>malaise</i> )	bd.	bd.	-	-	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,25 (0,03; 2,20) p = 0,2102	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1749
Neurotoksyczność	bd.	bd.	-	-	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,25 (0,03; 2,20) p = 0,2102	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1749
Wysypka plamisto-grudkowa	bd.	bd.	-	-	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Omdlenie	bd.	bd.	-	-	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Limfopenia	bd.	bd.	-	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Wysięk opłucnowy	bd.	bd.	-	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-

<sup>1</sup> TEAEs bez względu na stopień nasilenia, występujące u  $\geq 10\%$  pacjentów w co najmniej jednej z grup oraz TEAEs 3-4 stopnia odnotowano u  $\geq 1\%$  osób w każdej z grup (zgodnie z opisem autorów, uwaga: w dokumencie źródłowym, obok grup ocenianych w badaniu *KEYNOTE-811* oceniano inne grupy chorych, nieekstrahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania *KEYNOTE-811* zdarzenie odnotowano u  $< 10\%$  lub  $< 1\%$  pacjentów).

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  $\geq 1$

Do daty odcięcia danych, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (bez względu na związek ze stosowanym leczeniem) odnotowano u 99,1% pacjentów włączonych do grupy interwencji oraz u 100% chorych w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej najczęściej obserwowano występowanie biegunki (52,3%), nudności (48,0%) i niedokrwistości (44,9%). W grupie kontrolnej najczęstsze TEAEs również stanowiły: nudności (48,3%), biegunka (46,2%) i niedokrwistość (46,0%). Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, kolejno: RR = 1,13 (95% CI: 0,97; 1,32), p = 0,1119, dla biegunki; RR = 0,99 (95% CI: 0,85; 1,16), p = 0,9440 dla nudności oraz RR = 0,98 (95% CI: 0,83; 1,15), p = 0,7714 dla niedokrwistości. Dla większości pozostałych TEAEs uwzględnionych w analizie również nie stwierdzono znamienych różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami. Jedyne istotne statystycznie różnice dotyczyły: astenii (RR = 0,70 [95% CI: 0,50; 0,99], p = 0,0451, NNT = 18), niedoczynności tarczycy (RR = 2,44 [95% CI: 1,36; 4,36], p = 0,0026, NNH = 17), zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze (RR = 2,44 [95% CI: 1,36; 4,36], p = 0,0026, NNH = 17) oraz wysypki (RR = 1,85 [95% CI: 1,00; 3,39], p = 0,0487, NNH = 28).

Przy uwzględnieniu wyłącznie TEAEs w 3-5 stopniu nasilenia jako najczęstsze zdarzenia należy wymienić: niedokrwistość (12,6% w grupie PEMBRO+SoC vs 10,1% w grupie PBO+SoC), biegunkę (9,7% vs 8,4%) oraz zmniejszenie liczby neutrofilów (8,3% vs 8,7%). Częstość występowania wymienionych zdarzeń oraz pozostałych ocenianych TEAEs 3-4 stopnia nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami.

Kolejna tabela przedstawia informacje dotyczące ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie badania KEYNOTE-811.

Tabela 47. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: SAEs; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne SAE	157 (44,9%)	157 (45,4%)	0,99 (0,84; 1,16) p = 0,8907	-0,01 (-0,08; 0,07) p = 0,8907
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze ( <i>pneumonia</i> )	18 (5,1%)	7 (2,0%)	<b>2,54 (1,08; 6,01)</b> p = 0,0335	<b>0,03 (0,00; 0,06)</b> NNH = 33 (18; 270) p = 0,0261
Biegunka	17 (4,9%)	16 (4,6%)	1,05 (0,54; 2,05) p = 0,8851	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8851
Zatorowość płucna	10 (2,9%)	7 (2,0%)	1,41 (0,54; 3,67) p = 0,4784	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4755

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

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje związane z wlewem	7 (2,0%)	2 (0,6%)	3,46 (0,72; 16,54) p = 0,1199	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0952
Nieinfekcyjne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	7 (2,0%)	1 (0,3%)	6,92 (0,86; 55,95) p = 0,0697	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> <b>p = 0,0329</b>
Wymioty	7 (2,0%)	9 (2,6%)	0,77 (0,29; 2,04) p = 0,5978	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5969
Ostre uszkodzenie nerek	6 (1,7%)	3 (0,9%)	1,98 (0,50; 7,84) p = 0,3323	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3213
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	6 (1,7%)	5 (1,4%)	1,19 (0,37; 3,85) p = 0,7761	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7757
COVID-19	5 (1,4%)	4 (1,2%)	1,24 (0,33; 4,56) p = 0,7508	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7502
Dysfagia	5 (1,4%)	7 (2,0%)	0,71 (0,23; 2,20) p = 0,5490	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5471
Zmęczenie	5 (1,4%)	3 (0,9%)	1,65 (0,40; 6,84) p = 0,4918	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4864
Krwawienie z przewodu pokarmowego	5 (1,4%)	2 (0,6%)	2,47 (0,48; 12,65) p = 0,2775	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2593
Niedokrwistość	4 (1,1%)	3 (0,9%)	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
Zapalenie okrężnicy	4 (1,1%)	3 (0,9%)	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
Krwawienie z żołądka	4 (1,1%)	5 (1,4%)	0,79 (0,21; 2,92) p = 0,7248	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7243
Nudności	4 (1,1%)	4 (1,2%)	0,99 (0,25; 3,92) p = 0,9870	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9870
Gorączka	4 (1,1%)	6 (1,7%)	0,66 (0,19; 2,32) p = 0,5154	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5126
Zapalenie płuc występujące w przebiegu choroby COVID-19	3 (0,9%)	5 (1,4%)	0,59 (0,14; 2,46) p = 0,4721	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4674
Sepsa	3 (0,9%)	2 (0,6%)	1,48 (0,25; 8,82) p = 0,6650	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6625
Zmniejszenie apetytu	2 (0,6%)	4 (1,2%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4141	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4048
Odwodnienie	2 (0,6%)	4 (1,2%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4141	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4048
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2 (0,6%)	6 (1,7%)	0,33 (0,07; 1,62) p = 0,1721	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1508
Gorączka neutropeniczna	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,49 (0,05; 5,43) p = 0,5643	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5568

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  $\geq$  1

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipokaliemia	1 (0,3%)	6 (1,7%)	0,16 (0,02; 1,36) p = 0,0942	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0559
Trombocytopenia	1 (0,3%)	6 (1,7%)	0,16 (0,02; 1,36) p = 0,0942	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0559
Duszność	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Neutropenia	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Wysięk opłucnowy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Zakażenie dróg moczowych	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762

1 SAEs występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów w co najmniej jednej z grup (zgodnie z opisem autorów, uwaga: w dokumencie źródłowym, obok grup ocenianych w badaniu KEYNOTE-811 oceniano inne grupy chorych, nieekstrahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania KEYNOTE-811 zdarzenie odnotowano u  $< 1\%$  pacjentów).

Najczęstsze SAEs odnotowane w grupie interwencji (PEMBRO+SoC) to zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (5,1%), biegunka (4,9%) i zatorowość płucna (2,9%). W grupie kontrolnej najczęściej obserwowanym SAE była biegunka (4,6%), a odsetki pacjentów z ciężkimi zapaleniem płuc wywołanym przez drobnoustroje chorobotwórcze i zatorowością płucną wyniosły po 2,0%. Jedynie ciężkie zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze występowało z większą częstością w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC; RR = 2,54 (95% CI: 1,08; 6,01), p = 0,0335, NNH = 33). Ryzyko występowania ciężkiej biegunki lub zatorowości płucnej nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami; kolejno: RR = 1,05 (95% CI: 0,54; 2,05), p = 0,8851, oraz RR = 1,41 (95% CI: 0,54; 3,67), p = 0,4784. Pozostałe SAEs występowały u 2% pacjentów lub mniej w każdej z grup, a ryzyko ich występowania obserwowane u pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej oraz u chorych otrzymujących leczenie standardowe + placebo było porównywalne.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych, które zostały uznane za związane z leczeniem.

Tabela 48. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: SAEs związane z leczeniem; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne SAE związane z leczeniem	88 (25,1%)	79 (22,8%)	1,10 (0,84; 1,44) p = 0,4758	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4752

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  $\geq 1$

Zdarzenie niepożądane <sup>1</sup>	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	16 (4,6%)	15 (4,3%)	1,05 (0,53; 2,10) p = 0,8800	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8799
Reakcje związane z wle- wem	7 (2,0%)	2 (0,6%)	3,46 (0,72; 16,54) p = 0,1199	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0952
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje cho- robotwórcze ( <i>pneumonia</i> )	7 (2,0%)	1 (0,3%)	6,92 (0,86; 55,95) p = 0,0697	<b>0,02 (0,00; 0,03)</b> <b>p = 0,0329</b>
Nieinfekcyjne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	6 (1,7%)	1 (0,3%)	5,93 (0,72; 49,01) p = 0,0985	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0579
Wymioty	6 (1,7%)	8 (2,3%)	0,74 (0,26; 2,11) p = 0,5758	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5745
Ostre uszkodzenie nerek	4 (1,1%)	1 (0,3%)	3,95 (0,44; 35,20) p = 0,2178	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1803
Zapalenie okrężnicy	4 (1,1%)	3 (0,9%)	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
Zmęczenie	4 (1,1%)	3 (0,9%)	1,32 (0,30; 5,85) p = 0,7163	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7152
Nudności	4 (1,1%)	4 (1,2%)	0,99 (0,25; 3,92) p = 0,9870	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9870
Odwodnienie	2 (0,6%)	4 (1,2%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4141	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4048
Zmniejszenie liczby płytek krwi	2 (0,6%)	6 (1,7%)	0,33 (0,07; 1,62) p = 0,1721	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1508
Gorączka	2 (0,6%)	2 (0,6%)	0,99 (0,14; 6,98) p = 0,9908	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9908
Niedokrwistość	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,49 (0,05; 5,43) p = 0,5643	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5568
Gorączka neutropeniczna	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,49 (0,05; 5,43) p = 0,5643	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5568
Hipokaliemia	1 (0,3%)	5 (1,4%)	0,20 (0,02; 1,68) p = 0,1380	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0987
Trombocytopenia	1 (0,3%)	5 (1,4%)	0,20 (0,02; 1,68) p = 0,1380	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,0987
Neutropenia	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762

1 SAEs związane z leczeniem występujące u  $\geq 1\%$  pacjentów w co najmniej jednej z grup (zgodnie z opisem autorów, uwaga: w dokumencie źródłowym, obok grup ocenianych w badaniu KEYNOTE-811 oceniano inne grupy chorych, nieekstrahowanych na potrzeby niniejszej analizy i wspomniany odsetek mógł dotyczyć jednej z tych grup, wówczas możliwe było, aby w obu grupach badania KEYNOTE-811 zdarzenie odnotowano u  $< 1\%$  pacjentów).

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była biegunka (4,6% vs 4,3%). Ryzyko jej występowania nie różniło się znacząco pomiędzy porównywanymi grupami (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC); RR = 1,05 (95% CI: 0,53; 2,10),

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  $\geq 1$

$p = 0,8800$ . Dla pozostałych SAEs związanych z leczeniem, odsetki pacjentów ze zdarzeniem wynosiły  $\leq 2\%$  w każdej z grup. Ryzyko występowania wszystkich analizowanych zdarzeń nie różniło się znamienne pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące TEAEs prowadzących do zgonu odnotowanych wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej lub otrzymujących leczenie standardowe + placebo.

Tabela 49. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: TEAEs prowadzące do zgonu; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAE prowadzące do zgonu	22 (6,3%) <sup>1</sup>	20 (5,8%) <sup>2</sup>	1,09 (0,60; 1,96) $p = 0,7796$	0,01 (-0,03; 0,04) $p = 0,7795$
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze ( <i>pneumonia</i> )	3 (0,9%)	1 (0,3%)	2,97 (0,31; 28,37) $p = 0,3454$	0,01 (-0,01; 0,02) $p = 0,3198$
COVID-19	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1,98 (0,18; 21,70) $p = 0,5771$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,5688$
Zgon	2 (0,6%)	1 (0,3%)	1,98 (0,18; 21,70) $p = 0,5771$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,5688$
Nieinfekcyjne zapalenie płuc ( <i>pneumonitis</i> )	2 (0,6%)	0 (0,0%)	4,94 (0,24; 102,59) $p = 0,3017$	0,01 (0,00; 0,02) $p = 0,2463$
Zakażenie jamy brzusznej	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Przewlekła niewydolność serca	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Zawał mózgu	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Krwawienie z żołądka	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Zapalenie wątroby	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Zespół niewydolności wielonarządowej	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,74) $p = 0,9935$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,9935$
Zawał mięśnia sercowego	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$
Zapalenie otrzewnej	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) $p = 0,5051$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,4787$

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  $\geq 1$

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+SoC, N=350	PBO+SoC, N=346	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
	n (%)	n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zachyłstowe zapalenie płuc	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Zatorowość płucna	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,74) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Sepsa	1 (0,3%)	0 (0,0%)	2,97 (0,12; 72,55) p = 0,5051	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4787
Nagły zgon	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0,99 (0,06; 15,74) p = 0,9935	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9935
Zachłyśnięcie	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2949	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2445
Zapalenie płuc występujące w przebiegu choroby COVID-19	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0,20 (0,01; 4,10) p = 0,2949	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2445
Zapalenie dróg żółciowych	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Samobójstwo	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Uraz czaszkowo-mózgowy	0 (0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Rak żołądka	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Niedokrwienie jelit	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Udar niedokrwienny	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Zapalenie mięśnia sercowego	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Zakażenie dróg oddechowych	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Krwotok podtwardówkowy	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762
Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4762

1 4 zdarzenia uznane za związane z leczeniem (według badacza): nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*), zapalenie wątroby, sepsa, zawał mózgu (dodatkowo jedno zdarzenie nieinfekcyjnego zapalenia płuc uznanego za niezwiązane z leczeniem przez badacza, zostało zakwalifikowane jako TRAE przez sponsora);

2 3 zdarzenia uznane za związane z leczeniem (według badacza): zatorowość płucna, zapalenie dróg żółciowych i zapalenie mięśnia sercowego.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu wystąpiły u 22 pacjentów w grupie PEMBRO+SoC (6,3%) i u 20 chorych w grupie PBO+SoC (5,8%). Za zdarzenia związane ze stosowanym leczeniem, według badacza, uznane zostały 4 zdarzenia w grupie interwencji (nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie wątroby,

**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  $\geq 1$

sepsa i zawał mózgu) oraz 3 zdarzenia w grupie kontrolnej (zatorowość płucna, zapalenie dróg żółciowych i zapalenie mięśnia sercowego). Do odnotowanych TEAEs prowadzących do zgonu należały m.in. zapalenia płuc, choroba COVID-19 i przypadki zachłyśnięcia. Ryzyko występowania TEAEs prowadzących do zgonu (ogółem) było porównywalne w obu grupach chorych (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC); RR = 1,09 (95% CI: 0,60; 1,96), p = 0,7796. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia również nie różniła się znacząco pomiędzy porównywanymi grupami.

## 6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 19.06.2025 r. (ChPL KEYTRUDA 2025).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Częstości występowania podane poniżej i w kolejnej tabeli określono na podstawie wszystkich zgłoszonych działań niepożądanych produktu leczniczego, niezależnie od dokonanej przez badacza oceny związku przyczynowo-skutkowego.

#### *Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (ang. CRT, chemoradiotherapy)*

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6334 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: nudności (52%), niedokrwistość (51%), zmęczenie (36%), biegunka (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofilii (27%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone

z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem opłucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu.

Te działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia. Działania niepożądane występujące w przypadku stosowania leczenia pembrolizumabem lub składników leczenia skojarzonego podawanych w monoterapii mogą wystąpić podczas leczenia tymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, nawet jeśli takie działania nie były zgłaszane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa skojarzonego stosowania pembrolizumabu, znajdują się w ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Tabela 50. Działania niepożądane pacjentów leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu (ChPL KEYTRUDA 2025).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia
	Często	gorączka neutropeniczna, leukopenia, limfopenia
	Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna*, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	immunologiczna trombocytopenia
	Często	reakcja związana z infuzją dożylną*
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	sarkoidoza
	Bardzo często	niedoczynność tarczycy*
	Często	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy*
	Niezbyt często	zapalenie przysadki mózgowej*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	niedoczynność przytarczyc
	Bardzo często	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
	Często	hiponatremia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	cukrzyca typu 1*
	Bardzo często	bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy
	Często	zaburzenia smaku
	Niezbyt często	zapalenie mózgu*, epilepsja, letarg
	Rzadko	zespół miasteniczny*, zespół Guillain-Barré*, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowodzeniowych (aseptyczne)
Zaburzenia oka	Często	suchość oczu
	Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka*
Zaburzenia serca	Często	zaburzenia rytmu serca† (w tym migotanie przedsionków)
	Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego*, zapalenie osierdzia*, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	zapalenie naczyń*

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  $\geq$  1

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha*, zaparcia
	Często	zapalenie jelita grubego*, zapalenie żołądka*, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	zapalenie trzustki*, owrzodzenie przewodu pokarmowego*
	Rzadko	zewnętrznywzdolnicza niewydolność trzustki, perforacja jelita cienkiego, celiakia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby*
	Rzadko	stwardniające zapalenie dróg żółciowych*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	łysienie, świąd*, wysypka*
	Często	ciężkie reakcje skórne*, zapalenie skóry, rumień, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, wyprysk
	Niezbyt często	łuszczyca, rogowacenie liszajowate*, bielactwo*, grudki
	Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe*, ból stawów
	Często	zapalenie mięśni*, bóle kończyn, zapalenie stawów*
	Niezbyt często	zapalenie pochewki ścięgna*
	Rzadko	zespół Sjögrena
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	ostre uszkodzenie nerek
	Niezbyt często	zapalenie nerek*, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk*
	Często	objawy grypopodobne, dreszcze
Badania diagnostyczne	Bardzo często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia
	Niezbyt często	zwiększenie aktywności amylazy

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  $\geq$  1

‡ Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

\* Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

- niedokrwistość hemolityczna (niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna i niedokrwistość emolityczna z ujemnym odczynem Coombsa);
- reakcja związana z infuzją dożylną (nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna, nadwrażliwość, reakcja nadwrażliwości związana z infuzją dożylną, zespół uwalniania cytokin i choroba posurowicza);
- sarkoidoza (sarkoidoza skórna i sarkoidoza płucna);
- niedoczynność tarczycy (obrzęk śluzowaty, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy);
- niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona, ostra niedoczynność kory nadnerczy i wtórna niedoczynność kory nadnerczy);
- zapalenie tarczycy (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nieme zapalenie tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy, ostre zapalenie tarczycy i zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym);
- nadczynność tarczycy (choroba Gravesa);
- zapalenie przysadki mózgowej (niedoczynność przysadki i limfocytarne zapalenie przysadki mózgowej);
- cukrzyca typu 1 (cukrzycowa kwasica ketonowa);
- zespół miasteniczny (miastenia rzekomoporażna, w tym zaostrzenie);
- zapalenie mózgu (autoimmunologiczne zapalenie mózgu i niezakaźne zapalenie mózgu);
- zespół Guillain-Barré (neuropatia aksonalna i polineuropatia demielinizacyjna);
- zapalenie rdzenia kręgowego (w tym poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego);
- aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i niezakaźne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych);
- zapalenie błony naczyniowej oka (zapalenie siatkówki i naczyńówki, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego);
- zapalenie mięśnia sercowego (autoimmunologiczne zapalenie mięśnia sercowego);
- zapalenie osierdzia (zapalenie osierdzia o podłożu autoimmunologicznym, zapalenie opłucnej i osierdzia oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia);
- zapalenie naczyń (zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego, zapalenie aorty i olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic);
- zapalenie płuc (śródmiażdżowa choroba płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc o podłożu immunologicznym, choroba płuc o podłożu immunologicznym i autoimmunologiczna choroba płuc);
- ból brzucha (dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu);
- zapalenie jelita grubego (mikroskopowe zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, krwotoczne zapalenie jelita, autoimmunologiczne zapalenie jelita grubego oraz immunologiczne zapalenie jelit);
- zapalenie żołądka (nadżerkowe zapalenie żołądka, krwotoczne zapalenie żołądka oraz zapalenie żołądka o podłożu immunologicznym);
- zapalenie trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, ostre zapalenie trzustki oraz zapalenie trzustki o podłożu immunologicznym);
- owrzodzenie przewodu pokarmowego (wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy);
- zapalenie wątroby (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym, polekowe uszkodzenie wątroby oraz ostre zapalenie wątroby);
- stwardniające zapalenie dróg żółciowych (zapalenie dróg żółciowych o podłożu immunologicznym);
- świąd (pokrzywka, pokrzywka grudkowa i świąd narządów płciowych);
- wysypka (wysypka rumieniowa, wysypka okołomieszkowa, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych);
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszczająca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia  $\geq 3$ : zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielenie się naskórka, złuszczające zapalenie skóry, uogólnione złuszczające zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwyty skórne na podłożu toksycznym);
- bielactwo (odbarwienie skóry, hipopigmentacja skóry i hipopigmentacja powiek);
- rogowacenie liszajowate (liszaj płaski i liszaj twardzinowy);
- bóle mięśniowo-szkieletowe (dolegliwości mięśniowo-kostne, ból pleców, sztywność mięśni i kości, bóle mięśniowo-kostne klatki piersiowej i kręcz szyi);
- zapalenie mięśni (ból mięśni, miopatia, martwicze zapalenie mięśni, polimialgia reumatyczna i rabdomioliza);
- zapalenie stawów (obrzęk stawów, zapalenie wielostawowe, wysięk stawowy, autoimmunologiczne zapalenie stawów i zapalenie stawów o podłożu immunologicznym);
- zapalenie pochewki ścięgna (zapalenie ścięgien, zapalenie błony maziowej i bóle ścięgien);
- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek i niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek lub ostre uszkodzenie nerek z cechami zapalenia nerek, zespół nerczycowy, kłębuszkowe zapalenie nerek, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek i ostre kłębuszkowe zapalenie nerek);
- obrzęki (obrzęki obwodowe, obrzęk uogólniony, nadmierna ilość płynów w organizmie, zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęk powiek i obrzęk warg, obrzęk twarzy, miejscowy obrzęk i obrzęk tkanki oczodołu).

## Opis wybranych działań niepożądanych

**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  $\geq 1$

Dane na temat wymienionych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym zebrano od pacjentów, którzy otrzymywali pembrolizumab w czterech wielkościach dawek (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie lub 200 mg co 3 tygodnie) w ramach badań klinicznych.

#### *Działania niepożądane o podłożu immunologicznym*

##### Zapalenie płuc o podłożu immunologicznym

Zapalenie płuc wystąpiło u 324 (4,2%) pacjentów, w tym 2, 3, 4 lub 5 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia płuc wynosiła 3,9 miesiąca (zakres: od 2 dni do 27,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 2,0 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 51,0+ miesiąca). Zapalenie płuc występowało częściej u pacjentów, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej (8,1%), niż u pacjentów, u których nie stosowano wcześniej radioterapii klatki piersiowej (3,9%). Zapalenie płuc było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 131 (1,7%) pacjentów. Zapalenie płuc ustąpiło u 196 pacjentów, u 6 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie płuc wystąpiło u 230 (6,1%) pacjentów z NDRP, w tym zapalenie płuc stopnia 2., 3., 4. lub 5. stwierdzono odpowiednio u 103 (2,7%), 63 (1,7%), 17 (0,4%) i 10 (0,3%) pacjentów. Zapalenie płuc wystąpiło u 8,9% pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NDRP, u których w przeszłości stosowano radioterapię klatki piersiowej. U pacjentów z cHL, częstość występowania zapalenia płuc (wszystkich stopni) zawierała się w przedziale od 5,2% do 10,8%, odpowiednio, u pacjentów z cHL biorących udział w badaniu KEYNOTE-087 (n=210) i w badaniu KEYNOTE-204 (n=148).

##### Zapalenie jelita grubego o podłożu immunologicznym

Zapalenie jelita grubego wystąpiło u 158 (2,1%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 49 (0,6%), 82 (1,1%) i 6 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia jelita grubego wynosiła 4,3 miesiąca (zakres: od 2 dni do 24,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,1 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 45,2 miesiąca). Zapalenie jelita grubego było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 48 (0,6%) pacjentów. Zapalenie jelita grubego ustąpiło u 132 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z CRC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=153) częstość występowania zapalenia jelita grubego wynosiła 6,5% (wszystkich stopni), w tym 2,0% stanowiły działania stopnia 3., a 1,3% działania stopnia 4.

##### Zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym

**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  $\geq$  1

Zapalenie wątroby wystąpiło u 80 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 12 (0,2%), 55 (0,7%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia wątroby wynosiła 3,5 miesiąca (zakres: od 8 dni do 26,3 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 29,0+ miesiąca). Zapalenie wątroby było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 37 (0,5%) pacjentów. Zapalenie wątroby ustąpiło u 60 pacjentów.

#### Zapalenie nerek o podłożu immunologicznym

Zapalenie nerek wystąpiło u 37 (0,5%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 11 (0,1%), 19 (0,2%) i 2 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia nerek wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: od 12 dni do 21,4 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,3 miesiąca (zakres: od 6 dni do 28,2+ miesiąca). Zapalenie nerek było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 17 (0,2%) pacjentów. Zapalenie nerek ustąpiło u 25 pacjentów, u 5 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z nieptaskonabłonkowym NDRP leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny (n=488) częstość występowania zapalenia nerek wynosiła 1,4% (wszystkich stopni), w tym 0,8% stanowiły działania stopnia 3., a 0,4% działania stopnia 4.

#### Endokrynopatie o podłożu immunologicznym

Niedoczynność kory nadnerczy wystąpiła u 74 (1,0%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 34 (0,4%), 31 (0,4%) i 4 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności kory nadnerczy wynosiła 5,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,7 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 3 dni do 40,1+ miesiąca). Niedoczynność kory nadnerczy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 13 (0,2%) pacjentów. Niedoczynność kory nadnerczy ustąpiła u 28 pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa.

Zapalenie przysadki mózgowej wystąpiło u 52 (0,7%) pacjentów, w tym 2, 3 lub 4 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 23 (0,3%), 24 (0,3%) i 1 (< 0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia zapalenia przysadki mózgowej wynosiła 5,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 17,7 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 3,6 miesiąca (zakres: od 3 dni do 48,1+ miesiąca).

Zapalenie przysadki mózgowej było przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 14 (0,2%) pacjentów. Zapalenie przysadki mózgowej ustąpiło u 23 pacjentów, u 8 pacjentów pozostały następstwa.

Nadczynność tarczycy wystąpiła u 394 (5,2%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 108 (1,4%) i 9 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia nadczynności tarczycy wynosiła 1,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 23,2 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,6 miesiąca (zakres: od 4 dni do 43,1+ miesiąca). Nadczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 4 (0,1%) pacjentów. Nadczynność tarczycy ustąpiła u 326 (82,7%) pacjentów, u 11 pacjentów pozostały następstwa. Częstość występowania nadczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 11,0%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niedoczynność tarczycy wystąpiła u 939 (12,3%) pacjentów, w tym 2 lub 3 stopień nasilenia stwierdzono odpowiednio u 687 (9,0%) i 8 (0,1%) pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia niedoczynności tarczycy wynosiła 3,4 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 25,9 miesiąca). Mediana czasu trwania nie została uzyskana (zakres: od 2 dni do 63,0+ miesiąca). Niedoczynność tarczycy była przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 6 (0,1%) pacjentów. Niedoczynność tarczycy ustąpiła u 216 (23,0%) pacjentów, u 16 pacjentów pozostały następstwa. U pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina (n=389) częstość występowania nadczynności tarczycy wynosiła 17%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (n=909), częstość występowania niedoczynności tarczycy (wszystkich stopni) wynosiła 16,1%, przy czym stopień 3 wystąpił u 0,3% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z HNSCC leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-FU (n=276) wynosiła 15,2%, przy czym wszystkie przypadki były stopnia 1. lub 2. U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem (n=1456) częstość występowania niedoczynności tarczycy wynosiła 46,2% (wszystkich stopni), przy czym stopień 3 lub 4 wystąpił u 0,8% pacjentów. Częstość występowania niedoczynności tarczycy u pacjentów z czerniakiem, NDRP oraz RCC leczonych pembrolizumabem w monoterapii w leczeniu adjuwantowym (n=2060) wyniosła 18,5%, przy czym większość przypadków była stopnia 1. lub 2.

Niepożądane reakcje skórne o podłożu immunologicznym

Ciężkie reakcje skórne o podłożu immunologicznym wystąpiły u 130 (1,7%) pacjentów, w tym reakcje stopnia 2., 3., 4. lub 5. odpowiednio u 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) i 1 (< 0,1%) pacjentów

**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  $\geq$  1

otrzymujących pembrolizumab. Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 2,8 miesiąca (zakres: od 2 dni do 25,5 miesiąca). Mediana czasu trwania wynosiła 1,9 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 47,1+ miesiąca). Ciężkie reakcje skórne były przyczyną przerwania leczenia pembrolizumabem u 18 (0,2%) pacjentów. Ciężkie reakcje skórne ustąpiły u 95 pacjentów, u 2 pacjentów pozostały następstwa.

Obserwowano wystąpienie rzadkich przypadków SJS i TEN, w tym przypadków zakończonych zgonem.

#### Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 9,9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 7,3% – zmniejszenie stężenia sodu, 5,7% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 4,6% – zwiększenie stężenia glukozy, 4,5% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 3,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 2,9% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 2,6% – zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, 2,2% – zmniejszenie stężenia potasu, 2,1% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 1,7% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 1,7% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 1,7% – zwiększenie stężenia potasu, 1,6% – zwiększenie stężenia wapnia, 1,4% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,3% – zmniejszenie stężenia wapnia, 1,2% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 0,8% – zmniejszenie liczby leukocytów, 0,8% – zwiększenie stężenia magnezu, 0,6% – zmniejszenie stężenia glukozy, 0,2% – zmniejszenie stężenia magnezu oraz 0,2% – zwiększenie stężenia sodu.

U pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT zmianę wyjściowych wyników badań laboratoryjnych na nieprawidłowe wyniki stopnia 3. lub 4. Odnotowano u następującego odsetka pacjentów: 37,6% – zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, 30,9% – zmniejszenie liczby limfocytów, 24,4% – zmniejszenie liczby leukocytów, 20,7% – zmniejszenie stężenia hemoglobiny, 12,4% – zmniejszenie liczby płytek krwi, 9,3% – zmniejszenie stężenia sodu, 7,9% – zmniejszenie stężenia potasu, 7,3% – zmniejszenie stężenia fosforanów, 5,5% – zwiększenie stężenia glukozy, 5,1% – zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, 4,6% – zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, 3,5% – zmniejszenie stężenia wapnia, 3,1% – zwiększenie stężenia bilirubiny, 3,0% – zwiększenie stężenia potasu, 3,0% – zwiększenie stężenia kreatyniny, 2,4% – zwiększenie aktywności

fosfatazy alkalicznej, 2,3% – zmniejszenie stężenia albumin, 1,6% – zwiększenie stężenia wapnia, 0,9% – zmniejszenie stężenia glukozy oraz 0,4% – zwiększenie stężenia sodu.

#### *Immunogenność*

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w dawce 2 mg/kg mc. co trzy tygodnie, 200 mg co trzy tygodnie lub 10 mg/kg mc. co dwa lub trzy tygodnie u 36 (1,8%) z 2034 pacjentów podlegających ocenie stwierdzono obecność związanych z leczeniem przeciwciał skierowanych przeciwko pembrolizumabowi, z czego u 9 pacjentów (0,4%) odnotowano przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko pembrolizumabowi. Nie stwierdzono cech wskazujących na zmianę farmakokinetyki ani profilu bezpieczeństwa w przypadku rozwoju przeciwciał wiążących lub neutralizujących skierowanych przeciwko pembrolizumabowi.

## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu (*URPL 2025*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA są głównie związane z aktywnością układu odpornościowego, a co za tym idzie może powodować stany zapalne narządów i tkanek. Mogą być one ciężkie (*serious*), ale większość ustępuje po zastosowaniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania produktu leczniczego KEYTRUDA. Najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii są: zmęczenie, nudności (mdłości) i biegunka. Najpoważniejszymi AEs z kolei były reakcje immunologiczne i ciężkie reakcje związane z wlewem. Dodatkowe zdarzenia niepożądane mogą wystąpić, gdy produkt leczniczy KEYTRUDA jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, chemioterapią lub chemioradioterapią (*EMA 2025*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 20\%$  pacjentów) działania niepożądane, które w przypadku pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią obejmowały zmęczenie/osłabienie, nudności, zaparcia, biegunkę, zmniejszony apetyt, wysypkę, wymioty, kaszel, duszność, gorączkę, łysienie, neuropatię obwodową, zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy

ustnej, ból głowy, utratę masy ciała, ból brzucha, bóle stawów, bóle mięśni, bezsenność, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zakażenie dróg moczowych i niedoczynność tarczycy (FDA 2025).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 70530 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem pembrolizumabu (stan na 3 sierpnia 2025 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 15456; 21,9%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (n = 13403; 19,0%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 12364; 17,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 11542; 16,4%) oraz zaburzenia endokrynne (n = 11086; 15,7%) (*EudraVigilance 2025*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 179876 działaniach niepożądanych u 93852 chorych stosujących pembrolizumab (stan na 3 sierpnia 2025 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23550; 13,1% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (16913; 9,4%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (15246; 8,5%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (14409; 8,0%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń: 12967; 7,2%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 30 czerwca 2025 r.) odnotowano łącznie 78898 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 68539 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 14811 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu pembrolizumabu, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 23161; 33,8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 15377; 22,4%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i cysty) (n = 13068; 19,0%), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (12706; 18,5%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 11749; 17,1%) (FDA 2025).

Data ostatniego dostępu: 7 sierpnia 2025 r.

## 8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu). W celu znalezienia aktualnie trwających badań na stronie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) wpisano kwerendę „gastro-oesophageal junction OR gastric cancer | HER2-positive OR HER2+ | Pembrolizumab AND Trastuzumab”, a w pole wyszukiwania [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) wpisano zapytanie „(gastro-oesophageal junction OR gastric cancer) AND (HER2-positive OR HER2+) AND Pembrolizumab AND Trastuzumab”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy oraz takie, w opisie których nie podano żadnych informacji na temat ekspresji PD-L1. Wyszukiwanie przeprowadzono 07.08.2025 r. i otrzymano 22 trafienia w bazie [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz 0 wyników w bazie [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu).

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie nie uwzględniono żadnych badań spełniających przedstawione powyżej kryteria.

## 9 Wyniki

Do raportu włączono 2 przeglądy systematyczne: *Fei 2023* i *Leone 2024*, potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie.

W dużej mierze bazowały one na próbie *KEYNOTE-811*. Ogółem wykazano, że w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego terapia skojarzona ICI+CTH jest skuteczniejsza niż sama chemioterapia, w tym dotyczy to także wyników pembrolizumabu w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 w ocenie OS, PFS i ORR.

### **Pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia vs trastuzumab + chemioterapia + placebo – badanie z randomizacją KEYNOTE-811**

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne z podwójnym zaślepieniem III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego – badanie *KEYNOTE-811* (NCT03615326). Jest to wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Jakość badania oceniono na bardzo wysoką.

Leczenie podstawowe stosowane przez wszystkich włączonych pacjentów (trastuzumab + chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny) jest standardowym leczeniem udostępnianym polskim pacjentów z wcześniej nieleczonym przerzutowym gruczolakowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2. W związku z tym, grupa interwencji (pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia) opisywana jest jako: PEMBRO+SoC, a grupa kontrolna (placebo + trastuzumab + chemioterapia) jako: PBO+SoC.

Do badania *KEYNOTE-811* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby u wszystkich włączanych pacjentów, za pomocą odpowiednich testów oznaczony został status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS  $\geq$  1] vs ujemny [CPS < 1]) – był to jeden z czynników stratyfikacyjnych wykorzystywanych w procesie

randomizacji. Natomiast, populacja docelowa niniejszego raportu (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Tak zdefiniowana podgrupa została wyodrębniona z populacji ogólnej badania już na etapie randomizacji. Jej liczebność wyniosła 594 osoby (85% populacji ogólnej), przy czym grupa interwencji liczyła 298 pacjentów, a grupa kontrolna: 296 chorych. W związku powyższym, w dalszej części rozdziału prezentowano dane dotyczące zarówno populacji ogólnej badania *KEYNOTE-811*, jak i subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), jeśli były dostępne.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1), zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata. W populacji ITT było to 62 lata dla grupy PEMBRO+SoC oraz 63 lata dla grupy PBO+SoC. Około dwie trzecie analizowanej populacji, stanowiły osoby z guzem pierwotnie zlokalizowanym w żołądku (subpopulacja pacjentów z CPS  $\geq$  1: 67,4% w grupie PEMBRO+SoC vs 66,6% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 69% vs 65%); u pozostałych pacjentów pierwotną lokalizacją nowotworu było połączenie żołądkowo-przełykowe. Ponad 97% pacjentów włączonych do badania miało chorobę w stadium przerzutowym. W subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq$  1 od 0 do 2 przerzutów odnotowano u 50,0% chorych z grupy interwencji oraz u 58,1% z grupy kontrolnej. natomiast, w populacji ITT było to odpowiednio 51% vs 57% chorych. Wśród ocenianych pacjentów, najczęściej występował rak typu jelitowego (subpopulacja pacjentów z CPS  $\geq$  1: 56,7% w grupie PEMBRO+SoC vs 53,4% w grupie PBO+SoC; populacja ITT: 57% vs 54%), raka żołądka typu rozlanego stwierdzono u kilkunastu procent chorych (subpopulacja pacjentów z CPS  $\geq$  1: 18,8% vs 16,6%; populacja ITT: 19% vs 15%), u pozostałych pacjentów obecny był rak typu pośredniego/mieszanego lub jego typ był nieznan.

### Skuteczność kliniczna

W badaniu oceniano dwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). W ramach analizy skuteczności klinicznej oceniano ponadto inne parametry dotyczące odpowiedzi na stosowane leczenie, w tym czas trwania odpowiedzi (DoR), odsetek kontroli choroby (DCR) czy odsetki pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź: odpowiedź częściową, odpowiedź całkowitą lub chorobę stabilną.

Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie trzech analiz *interim* oraz analizy końcowej. W pierwszej analizie śródkresowej oceniano wyłącznie odpowiedź na leczenie, a analizę przeżycia prowadzono

dopiero od drugiej analizy *interim*. Wyniki wszystkich wymienionych analiz odnaleziono w dostępnych źródłach danych. Pierwsza analiza *interim* została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Dla pierwszych 264 włączonych pacjentów, których uwzględniono w tej analizie skuteczności (*efficacy population*) mediana okresu obserwacji była równa 12,0 miesiąca (zakres: 8,5-19,4). Kolejne analizy zostały przeprowadzone po randomizacji ostatniego pacjenta. W populacji ITT (698 osób) mediany okresu obserwacji wyniosły kolejno:

- 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3) – druga analiza *interim* [DCO 25.05.2022],
- 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4) – trzecia analiza *interim* [DCO 29.03.2023],
- 50,2 mies. (zakres: 31,1-64,4) – analiza końcowa [DCO 20.03.2024].

Liczebność grup uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej wyniosła:

- populacja ITT: 350 chorych z grupy PEMBRO+SoC oraz 348 pacjentów z grupy PBO+SoC,
- subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): 298 chorych z grupy interwencji oraz 296 pacjentów z grupy kontrolnej.

#### Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): dla daty 25 maja 2022 r. (druga analiza *interim*), mediany PFS wyniosły 10,8 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC oraz 7,2 miesiąca dla grupy PBO+SoC. Ryzyko progresji choroby lub zgonu w analizowanym okresie było istotnie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: **HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85), p = 0,0001**. W kolejnych analizach, mediany PFS utrzymywały się na zbliżonym poziomie (około 10,9 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC oraz 7,3 miesiąca dla grupy PBO+SoC), nadal obserwowano znamienne przewagę ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PFS, wartości hazardu względnego wyniosły kolejno: **HR = 0,71 (95% CI: 0,59; 0,86)** dla trzeciej analizy *interim* i **HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87)** dla analizy końcowej.

W analizie końcowej, odnotowano, że prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia (progresji lub zgonu) w czasie było wyższe w czasie w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: 12-miesięczne PFS zostało oszacowane na 46% dla grupy PEMBRO+SoC i 33% dla grupy PBO+SoC, 24-mies. PFS – na odpowiednio: 24% vs 14%, a 36-mies. PFS na: 19% vs 11%.

We wszystkich analizowanych podgrupach, podobnie jak w całej grupie chorych z CPS  $\geq$  1, kierunek efektu spójnie wskazywał na przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem w odniesieniu do PFS. Obserwowane różnice były istotne statystycznie dla następujących podgrup.

- pacjenci < 65 roku życia: HR = 0,64 (0,50; 0,83),
- pacjentki płci żeńskiej: HR = 0,52 (95% CI:0,33; 0,82),
- pacjenci płci męskiej: HR = 0,75 (95% CI:0,61; 0,93),
- osoby rasy innej niż azjatycka: HR = 0,62 (95% CI:0,50; 0,79),
- osoby z Europy Zachodniej, Izraela, Ameryki Płn. lub Australii: HR = 0,69 (95% CI:0,50; 0,97),
- osoby pochodzące z reszty świata: HR = 0,56 (95% CI:0,41; 0,78),
- chorzy z nie-wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w guzie: HR = 0,67 (95% CI:0,55; 0,82),
- pacjenci ze stanem sprawności równym 0 według ECOG: HR = 0,66 (95% CI:0,48; 0,90),
- chorzy ze stanem sprawności 1 według ECOG: HR = 0,73 (95% CI:0,57; 0,94),
- pacjenci z rakiem zlokalizowanym pierwotnie w żołądku: HR = 0,68 (95% CI:0,54; 0,87),
- chorzy z rakiem o typie jelitowym: HR = 0,70 (95% CI:0,53; 0,91),
- pacjenci z wymiarami guza powyżej mediany: HR = 0,68 (95% CI:0,52; 0,90),
- chorzy z wymiarami guza poniżej mediany: HR = 0,69 (95% CI:0,52; 0,92),
- pacjenci z 2 lub mniej przerzutami: HR = 0,68 (95% CI:0,52; 0,89),
- pacjenci z co najmniej 3 lokalizacjami przerzutów: HR = 0,70 (95% CI:0,53; 0,93),
- osoby, które nie przeżyły gastrektomii lub ezofagektomii: HR = 0,69 (95% CI:0,56; 0,85),
- chorzy stosujący schemat CAPOX: HR = 0,69 (95% CI:0,56; 0,85).

Populacja ITT: w drugiej analizie *interim* (DCO 25.05.2022) uzyskano następujące wyniki: w grupie PEMBRO+SoC mediana PFS była równa 10,0 miesiąca, a w grupie PBO+SoC: 8,1 miesiąca. W tej analizie wykazana została przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PFS, **HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87), p = 0,0002**. W kolejnych analizach obserwowano zbliżone wyniki: mediana PFS była dłuższa w grupie PEMBRO+SoC (10,0 miesiąca) niż w grupie PBO+SoC (8,1 miesiąca), wartości hazardu względnego wyniosły kolejno **HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)** dla trzeciej analizy *interim* oraz **HR = 0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)** dla analizy końcowej.

Dodatkowo, na etapie trzeciej analizy *interim* (DCO 29.03.2023) wykonano analizę wrażliwości PFS, w której obserwację pacjentów, u których w trakcie badania wykonano operację z intencją wyleczenia ucinano w momencie ostatniego badania obrazowego wykonanego przed operacją. Wyniki tej analizy

były zbliżone do wyników uzyskanych w analizie głównej, wartość hazardu względnego (HR) dla porównania PEMBRO+SoC vs PBO+SoC wyniosła **0,73 (95% CI: 0,61; 0,87)**.

W analizie końcowej, prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia przez co najmniej 36 miesięcy oszacowano na 18% dla grupy interwencji (PEMBRO+SoC) oraz na 11% dla grupy kontrolnej (PBO+SoC).

W analizie podgrup odnotowano następujące wyniki (druga i trzecia analiza *interim* oraz analiza końcowa): jedynie wśród pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1) nie zaobserwowano korzyści w zakresie PFS po dodaniu pembrolizumabu do leczenia standardowego, we wszystkich pozostałych podgrupach uwzględnionych w analizie, przeżycie wolne od progresji choroby było dłuższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, w części przypadków obserwowane różnice były istotne statystycznie.

#### **Przeżycie całkowite (OS).**

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): na etapie drugiej analizy *interim* odnotowano, że mediana OS była dłuższa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (20,5 vs 15,6 miesiąca), a obserwowana różnica na korzyść PEMBRO+SoC była istotna statystycznie, **HR = 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98), p = 0,0143**. W kolejnych analizach utrzymywała się znamienna przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem: w drugiej analizie *interim* mediany OS wyniosły odpowiednio 20,0 vs 15,7 miesiąca: **HR = 0,81 (95% CI: 0,67; 0,98)**. Do czasu analizy końcowej zgony wystąpiły u 76% osób z grupy interwencji oraz 82% chorych z grupy kontrolnej, mediana przeżycia całkowitego była równa 20,1 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 15,7 miesiąca dla grupy PBO+SoC: **HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95), p = 0,006**.

Na etapie analizy końcowej, prawdopodobieństwo przeżycia w czasie było o kilka punktów procentowych większe dla grupy interwencji niż dla grupy kontrolnej: 12-miesięczne OS oszacowano na 69% dla grupy PEMBRO+SoC vs 61% dla grupy PBO+SoC, 24-mies. OS: 43% vs 35%, a 36-mies. OS: 29% vs 23%.

Populacja ITT: na etapie drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022), mediana OS w grupie PEMBRO+SoC była dłuższa niż w grupie kontrolnej (20,0 vs 16,9 miesiąca), jednak obserwowana różnica nie była istotna statystycznie, HR = 0,87 (95% CI: 0,72; 1,06), p = 0,084. W kolejnej analizie, uwzględniającej blisko o rok dłuższy okres obserwacji (DCO 29.03.2023) również nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem; mediany OS również były równe 20,0 miesiąca dla grupy PEMBRO+SoC i 16,8 miesiąca dla grupy PBO+SoC, wartość HR wyniosła 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01). Jednak ze względu

na obserwowaną ewolucję danych, niezależny komitet monitorujący dane rekomendował kontynuowanie badania bez zmian. Do czasu analizy końcowej (DCO 20.03.2024) zgon odnotowano u 76% chorych leczonych PEMBRO+SoC oraz 83% pacjentów otrzymujących PBO+SoC, mediany OS były równe odpowiednio 20,0 oraz 16,8 miesiąca. Uzyskane wyniki wskazywały na istotną statystycznie przewagę PEMBRO+SoC nad komparatorem w odniesieniu do OS, **HR = 0,80 (95% CI: 0,67; 0,94), p=0,004**.

W analizie końcowej, prawdopodobieństwo przeżycia przez co najmniej 36 miesięcy oszacowano na 28% dla grupy interwencji (PEMBRO+SoC) oraz na 23% dla grupy kontrolnej (PBO+SoC).

Wyniki analizy OS w podgrupach (druga analiza *interim*, analiza końcowa) były spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji ITT: w większości przypadków, kierunek efektu wskazywał na dłuższe przeżycie całkowite w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. W analizie końcowej, brak korzystnego efektu z dodania pembrolizumabu do terapii standardowej dotyczył jedynie pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej oraz osób mieszkających lub pochodzących z Azji.

### Odpowiedź na leczenie.

Pierwsza analiza odpowiedzi na leczenie została wykonana przed zakończeniem rekrutacji pacjentów do badania. Zgodnie z planem, uwzględniono w niej pierwszych 264 pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* i poddanych randomizacji (populacja opisywana przez autorów jako: *efficacy population*). W ocenianej populacji, w analizie uwzględniającej dane zebrane do 17 czerwca 2020 r., odpowiedź stwierdzoną przez BICR odnotowano u 74,4% chorych z grupy interwencji (CR: 11,3%, PR: 63,2%) oraz 51,9% pacjentów z grupy kontrolnej (CR: 3,1%, PR: 48,9%). Przewaga ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) nad komparatorem (PBO+SoC) była istotna statystycznie; różnica w odsetkach ORR wyniosła **22,7% (95%CI: 11,2%; 33,7%), p = 0,00006**, a wartości korzyści względnej i różnicy ryzyka: **RB = 1,43 (95% CI: 1,18; 1,74), p = 0,0002; NNT = 5 (95% CI: 3; 9)**. Istotne korzyści z dodania pembrolizumabu do SoC zaobserwowano również analizach uwzględniających poszczególne rodzaje odpowiedzi (CR, PR) oraz w ocenie kontroli choroby (DCR), obejmującej chorobę stabilną oraz uzyskanie częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie. Mediana DoR wyniosła 10,6 miesiąca dla grupy interwencji vs 9,5 miesiąca dla grupy kontrolnej. Wśród pacjentów leczonych PEMBRO+SoC prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 6 lub 9 miesięcy oszacowano na 70,3% oraz 58,4%, a w grupie kontrolnej było to kolejno: 61,4% oraz 51,1%.

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1): w analizie końcowej, odsetki ORR wyniosły 73,2% dla grupy interwencji (CR: 17,1%, PR: 56,0%) oraz 58,4% dla grupy kontrolnej

(CR: 10,5%, PR: 48,0%). Widoczna była znamienna przewaga PEMBRO+SoC nad kontrolą w odniesieniu do ORR; **RB = 1,25 (95% CI: 1,11; 1,41), p = 0,0002, NNT = 7 (95% CI: 5; 14)**. Przy uwzględnieniu poszczególnych składowych ORR zaobserwowano następujące zależności: prawdopodobieństwo uzyskania CR było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC (RB = 1,63 [95% CI: 1,08; 2,48], p = 0,0208, NNT = 16), w grupie interwencji częściej niż w grupie kontrolnej występowała również PR, jednak ta różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RB = 1,17 [95% CI: 1,00; 1,36], p = 0,050). Ponadto, odsetek kontroli choroby był wyższy w grupie PEMBRO+SoC (91,6%) niż w grupie PBO+SoC (86,5%), RB = 1,06 (95% CI: 1,00; 1,12), p = 0,0464, NNT = 20. Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie PEMBRO+SoC (11,3 miesiąca) niż w grupie PBO+SoC (9,6 miesiąca), a prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 36 miesięcy w grupie interwencji wyniosło o kilka punktów procentowych więcej niż w grupie kontrolnej: 24% vs 15%.

Populacja ITT: w analizie końcowej, odsetki pacjentów z odpowiedzią wyniosły 72,6% dla grupy leczonej PEMBRO+SoC (CR: 17,1%, PR: 55,4%) oraz 60,1% dla grupy kontrolnej (CR: 11,8%, PR: 48,3%). Prawdopodobieństwo uzyskania ORR było istotnie statystycznie wyższe dla grupy interwencji niż dla grupy kontrolnej; **RB = 1,21 (95% CI: 1,09; 1,35), p = 0,0005, NNT = 8 (95% CI: 6; 18)**. Podobne zależności zaobserwowano w analizie CR: RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,10), p = 0,0460, NNT = 19. Widoczne było również częstsze występowanie PR w grupie leczonej PEMBRO+SoC względem grupy kontrolnej, chociaż odnotowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej; RB = 1,15 (95% CI: 0,99; 1,33), p = 0,0595. W grupie PEMBRO+SoC, mediana DoR była dłuższa niż w grupie PBO+SoC (11,3 vs 9,5 miesiąca), prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 36 miesięcy w grupie interwencji wyniosło o kilka punktów procentowych więcej niż w grupie kontrolnej: 24% vs 15%.

## HRQoL

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) była prowadzona w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (*the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core 30*) i jego modułu dodatkowego, specyficznego dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22, a także EQ-5D-5L.

W dostępnych źródłach odnaleziono dane dotyczące analizy HRQoL wykonanej na etapie drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022). Liczebność grup uwzględnionych w analizie HRQoL wyniosła 685 pacjentów (345 osób w grupie PEMBRO+SoC vs 340 chorych w grupie PBO+SoC). Wyjściowo, kwestionariusze zostały wypełnione przez > 92% pacjentów w każdej z grup, po 24 tygodniach było to > 55% chorych.

Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej w trakcie 24 tygodni leczenia, zaobserwowano utrzymanie ogólnej jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, średnia zmiana wyniku dla GHS/QoL, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 1,18 pkt. dla grupy interwencji i 2,34 pkt. dla grupy kontrolnej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie; różnica w średnich zmianach była równa: -1,16 pkt. (95% CI: -4,23; 1,91),  $p=0,4595$ . Dla pozostałych ocenianych parametrów (m.in. podskala EORTC QLQ-C30 opisująca nudności i wymioty oraz podskala EORTC QLQ-STO22 dotycząca bólu), średnie wartości zmiany obserwowane w każdej z grup również były porównywalne.

Zarówno w grupie PEMBRO+SoC, jak i w grupie PBO+SoC, mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia w zakresie bólu ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-STO22 nie została osiągnięta. Nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w tym zakresie, HR = 0,99 (95% CI: 0,62; 1,58),  $p = 0,9681$ .

Ogółem, wyniki opisanej analizy HRQoL wskazują, że dodanie pembrolizumabu do terapii standardowej (trastuzumab + chemioterapia) nie wpłynęło negatywnie na jakość życia leczonych pacjentów.

### Q-TWiST.

Analiza Q-TWiST służy do ogólnej oceny efektów leczenia, łącząc wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz jakość życia leczonych pacjentów.

W dostępnych źródłach odnaleziono dane dotyczące analizy Q-TWiST wykorzystującej dane pacjentów, zebrane do czasu analizy końcowej (DCO 20.03.2024). Maksymalny czas obserwacji wyniósł 63 miesiące.

W analizie uwzględniającej do 63 miesięcy obserwacji, stwierdzono, że skorygowany o jakość życia, średni czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności (Q-TWiST) był istotnie dłuższy w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. W zależności od analizy, różnica w zakresie Q-TWiST na korzyść PEMBRO+SoC wyniosła 3,90 miesiąca (95% CI: 1,30; 6,72) lub 3,86 miesiąca (95% CI: 1,47; 6,67), co stanowiło poprawę o 16,57% (95% CI: 5,18; 30,04) lub 16,38% (95% CI: 6,20; 29,73) względem kontroli.

## Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (PEMBRO+SoC lub PBO+SoC). Liczebność porównywanych grup to

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  $\geq 1$

350 chorych z grupy interwencji i 346 pacjentów z grupy kontrolnej. W dostępnych źródłach nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa, wyodrębnionych dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Tam, gdzie nie zaznaczano inaczej, prezentowane poniżej dane dotyczą analizy końcowej (DCO 20.03.2024).

**Ogólne kategorie AEs.** Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 99% chorych leczonych PEMBRO+SoC oraz u wszystkich pacjentów otrzymujących PBO+SoC. Częstość występowania AEs ogółem była zbliżona w obu grupach chorych; RR = 0,99 (0,98; 1,00), p = 0,2499.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania:

- TRAEs dowolnego stopnia nasilenia, RR = 1,01 (95% CI: 0,98; 1,04), p = 0,4898,
- Ciężkich (*serious*) TRAEs; RR = 1,14 (95% CI: 0,88; 1,48), p = 0,3315,
- TRAEs prowadzących do zgonu; RR = 1,32 (95% CI: 0,30; 5,85), p = 0,7163,
- TRAEs prowadzących do trwałego zakończenia stosowania dowolnego leku; RR = 1,10 (95% CI: 0,90; 1,34), p = 0,3595, oraz TRAEs prowadzących do odstawienia pembrolizumabu, chemioterapeutyku albo wszystkich leków.

Spośród ogólnych kategorii zdarzeń niepożądane istotne statystycznie różnice dotyczyły jedynie ryzyka występowania:

- TRAEs 3-5 stopnia: RR = 1,16 (95% CI: 1,01; 1,33), p = 0,0350, NNH = 13 (95% CI: 7; 162),
- TRAEs prowadzących do zakończenia stosowania trastuzumabu; RR = 2,22 (95% CI: 1,15; 4,32), p = 0,0182, NNH = 24 (95% CI: 14; 118).

**Poszczególne TRAEs.** Najczęstsze TRAEs (dowolnego stopnia nasilenia) występujące wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-811* to: biegunka, nudności i niedokrwistość. Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się znamienne pomiędzy grupami:

- dla biegunki: RR = 1,13 (95% CI: 0,96; 1,34), p = 0,1440,;
- dla nudności: RR = 1,00 (95% CI: 0,84; 1,18), p = 0,9535;
- dla niedokrwistości: RR = 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21), p = 0,7899.

Spośród wszystkich TRAEs uwzględnionych w analizie (dowolnego stopnia nasilenia), jedynie zmniejszenie masy ciała występowało istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: RR = 1,66

(95% CI: 1,04; 2,66),  $p = 0,0353$ , NNH = 21 (95% CI: 11; 243). Pozostałe TRAEs występowały z porównywalną częstością w obu grupach chorych.

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia, w grupie interwencji najczęściej obserwowano występowanie biegunki (9%), zmniejszenia liczby neutrofilów (8%) i niedokrwistości (7%). Natomiast w grupie kontrolnej były to: zmniejszenie liczby neutrofilów (9%), biegunka (8%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (7%). Dla wszystkich ocenianych TRAEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami (PEMBRO+SoC vs PBO+SoC) w zakresie ryzyka ich występowania.

**Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI).** Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI) zostały wybrane przez autorów badania *KEYNOTE-811* na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu. Zdefiniowano je jako zdarzenia o podłożu immunologicznym oraz reakcje związane z wlewem. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem niepożądanym szczególnego zainteresowania był istotnie wyższy w grupie leczonej pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej (40%) niż w grupie otrzymującej leczenie standardowe + placebo (25%): RR = 1,61 (95% CI: 1,29; 2,01),  $p < 0,0001$ , NNT = 7 (95% CI: 5; 13),  $p < 0,0001$ .

Ryzyko występowania następujących kategorii zdarzeń było istotnie wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej:

- ciężkie AESI: RR = 2,44 (95% CI: 1,36; 4,36),  $p = 0,0026$ , NNH = 17 (95% CI: 10; 43),
- AESI 3-4 stopnia nasilenia: RR = 3,42 (95% CI: 1,77; 6,57),  $p = 0,0002$ , NNH = 14 (95% CI: 9; 26),
- AESI prowadzące do zakończenia leczenia: RR = 1,91 (95% CI: 1,02; 3,57),  $p = 0,0441$ , NNH = 28 (95% CI: 14; 528).

Częstość występowania AESI 5 stopnia nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami.

Wśród pacjentów leczonych PEMBRO+SoC, do najczęściej występujących AESI należały: reakcje związane z wlewem (17%), niedoczynność tarczycy (11%), zapalenie płuc (*pneumonitis*) (6%), zapalenie okrężnicy (5%) i nadczynność tarczycy (4%). W grupie kontrolnej odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie wymienionych zdarzeń były równe: 13% dla reakcji związanych z wlewem, 5% dla niedoczynności tarczycy, 1% dla zapalenia płuc (*pneumonitis*), 3% dla zapalenia okrężnicy i 3% dla nadczynności tarczycy.

Istotnie statystycznie wyższą częstość występowania AESI w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej odnotowano w przypadku

- zapalenia płuc (*pneumonitis*): RR = 4,35 (95% CI: 1,67; 11,36), p = 0,0027, NNH = 21 (95% CI: 14; 50),
- niedoczynności tarczycy: RR = 2,29 (95% CI: 1,30; 4,03), p = 0,0043, NNH = 17 (95% CI: 11; 50).

Ryzyko występowania pozostałych AESI nie różniło się znamienne pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

Spośród AESI  $\geq 3$  stopnia nasilenia, jedynie reakcje związane z wlewem, zapalenie płuc (*pneumonitis*) i zapalenie okrężnicy wystąpiły u > 1% chorych leczonych pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej (kolejno: 3%, 2% i 3% pacjentów). W grupie kontrolnej odsetki chorych, u których wystąpiły wymienione AESI  $\geq 3$  stopnia wyniosły kolejno 1%, 0% i 2% osób. Dla wszystkich zdarzeń, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupami.

#### Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji.

W dokumencie *EPAR Keytruda 2023* odnaleziono rozszerzone informacje dotyczące bezpieczeństwa porównywanych interwencji. Dotyczyły one drugiej analizy *interim* (DCO 25.05.2022). Zgodnie z przyjętym podejściem, ekstrahowano wyłącznie dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, których nie raportowano dla dłuższych okresów obserwacji (analiza końcowa).

- Co najmniej jedno TEAE (bez względu na związek ze stosowanym leczeniem) odnotowano u 99,1% pacjentów w grupie interwencji oraz u 100% chorych w grupie kontrolnej.
- W grupie PEMBRO+SoC najczęściej obserwowano występowanie biegunki (52,3%), nudności (48,0%) i niedokrwistości (44,9%), a w grupie kontrolnej: nudności (48,3%), biegunki (46,2%) i niedokrwistości (46,0%).
- Ryzyko występowania większości TEAEs uwzględnionych w analizie nie różniło się znamienne pomiędzy grupami, a jedyne istotne statystycznie różnice dotyczyły: astenii (RR = 0,70 [95% CI: 0,50; 0,99], p = 0,0451, NNT = 18 [95% CI: 9; 560]), niedoczynności tarczycy (RR = 2,44 [95% CI: 1,36; 4,36], p = 0,0026, NNH = 17 [95% CI: 10; 43]), zapalenia płuc wywołanego przez drobnoustroje chorobotwórcze (RR = 2,44 [95% CI: 1,36; 4,36], p = 0,0026, NNH = 17 [95% CI: 10; 43]) oraz wysypki (RR = 1,85 [95% CI: 1,00; 3,39], p = 0,0487, NNH = 28 [95% CI: 14; 967]).

- Przy uwzględnieniu wyłącznie TEAEs w 3-5 stopniu nasilenia najczęstsze zdarzenia to: niedokrwistość (12,6% vs 10,1%), biegunka (9,7% vs 8,4%) oraz zmniejszenie liczby neutrofilów (8,3% vs 8,7%), częstość występowania wszystkich ocenianych TEAEs 3-4 stopnia nie różniła się istotnie pomiędzy porównywanymi grupami.
- Najczęstsze SAEs odnotowane w grupie interwencji to zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (5,1%), biegunka (4,9%) i zatorowość płucna (2,9%). W grupie kontrolnej najczęściej obserwowanym SAE była biegunka (4,6%), a odsetki pacjentów z ciężkimi zapaleniem płuc wywołanym przez drobnoustroje chorobotwórcze i zatorowością płucną wyniosły po 2,0%.
- Jedynie ciężkie zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze występowało znamienne częściej w grupie PEMBRO+SoC niż w grupie PBO+SoC; **RR = 2,54 (95% CI: 1,08; 6,01), p = 0,0335, NNH = 33 (95% CI: 18; 270)**. Ryzyko występowania pozostałych SAEs nie różniło się istotnie pomiędzy grupami.
- Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej najczęstszym SAE związanym z leczeniem była biegunka (4,6% vs 4,3%). Ryzyko jej występowania oraz ryzyko pozostałych SAEs związanych z leczeniem, nie różniło się znamienne pomiędzy grupami.
- TEAEs prowadzące do zgonu wystąpiły u 22 pacjentów w grupie PEMBRO+SoC (6,3%) i u 20 chorych w grupie PBO+SoC (5,8%), należały do nich m.in. zapalenia płuc, choroba COVID-19 i przypadki zachłyśnięcia. Za związane ze stosowanym leczeniem, według badacza, uznane zostały 4 zdarzenia w grupie interwencji oraz 3 zdarzenia w grupie kontrolnej.

## 10 Dyskusja

Rak żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej tego narządu. Komórki nowotworowe zazwyczaj rozwijają się w okolicy wpustu żołądka, w miejscu połączenia z przełykiem tj. połączenie żołądkowo-przełykowego (GEJ, z ang. *gastro-oesophageal junction*), a także w dnie żołądka. Typowe objawy zaawansowanego raka żołądka obejmują brak apetytu, spadek masy ciała oraz objawy niedożywienia. W przypadku raka o typie rozlanym często pojawia się szybkie uczucie sytości. Wymioty są częste, zwłaszcza przy zwięzieniu odźwiernika, natomiast dysfagia (trudności w przełykaniu) i odynofagia (ból przy połykaniu) są bardziej charakterystyczne dla nowotworu połączenia przełykowo-żołądkowego (ASC 2021, Wysocki 2024).

Z uwagi na bezobjawowy przebieg choroby we wczesnych stadiach, większość pacjentów rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym – miejscowo nieresekcyjnym lub przerzutowym. W tej populacji rokowanie jest szczególnie niekorzystne – 5-letni odsetek przeżyć wynosi zaledwie 5,9-7% (Arnold 2020, Heer 2020, NCI 2023, Sung 2021), co jednoznacznie wskazuje na pilną potrzebę wprowadzenia skuteczniejszych opcji terapeutycznych. Rak żołądka w stadiach zaawansowanych związany jest z wyjątkowo niekorzystnymi prognozami – na ogół chorzy z chorobą zaawansowaną (IV stadium) umierają w ciągu 1 roku, a tylko około 20% z nich przeżywa dłużej (CR UK 2025). Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia, na co wpływa m.in. nasilone zmęczenie, utrata apetytu, bezsenność, ból oraz inne uciążliwe objawy. Choroba generuje również znaczne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, wynikające z konieczności częstych hospitalizacji, leczenia paliatywnego oraz długoterminowej opieki. W 2022 r. odnotowano ponad 968 tys. nowych przypadków raka żołądka i blisko 660 tys. zgonów z jego powodu, co plasuje ten nowotwór na piątym miejscu pod względem częstości zachorowań i umieralności na świecie (Bray 2024). W Polsce nowotwory żołądka pozostają jednymi z najczęściej rozpoznawanych i jednocześnie najbardziej śmiertelnych nowotworów układu pokarmowego.

Spośród wszystkich pacjentów z rakiem żołądka około 20% wykazuje nadekspresję receptora HER2, a istotna część tej grupy ma również ekspresję PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ). Szereg badań wykazał, że nadekspresja HER2 i/lub ekspresja PD-L1 są związane z gorszymi wynikami leczenia u chorych na gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W licznych metaanalizach badań wykazano, że nowotwory HER2-dodatnie wykazują bardziej agresywne zachowanie biologiczne i wyższą częstość nawrotów w porównaniu do nowotworów HER2-ujemnych (Jørgensen 2012).

Pomimo postępu w zakresie immunoterapii w leczeniu nowotworów, w Polsce brak jest obecnie refundowanych opcji terapeutycznych skojarzonych, ukierunkowanych jednocześnie na HER2 i PD-L1. Standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na platynie i fluoropirymidynie w skojarzeniu z trastuzumabem, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia. Jak wskazują pacjenci i klinicyści istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i łatwiej dostępnych terapii, które mogłyby wydłużyć przeżycie, spowalniać progresję choroby, poprawiać jakość życia oraz ograniczać działania niepożądane w grupie chorych na zaawansowanego GC/GEJ z ekspresją HER2 i PD-L1.

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ , w ramach programu lekowego.

Odnaleziono tylko jedno, ale wiarygodne badanie fazy 3, *KEYNOTE-811*, które wykazało, że dodanie pembrolizumabu do obecnego standardu leczenia w polskich warunkach, czyli trastuzumabu i chemioterapii zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, u chorych w I linii leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego istotnie wydłużyło całkowity czas przeżycia (OS) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS), szczególnie wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ). Oceniana terapia wiązała się też z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (nie wykazano znamienych różnic między analizowanymi terapiami pod kątem TRAEs dowolnego nasilenia, ciężkich TRAEs, TRAEs prowadzących do zgonu oraz TRAEs prowadzących do trwałego zakończenia stosowania dowolnego leku) i nie pogorszoną jakością życia. Wnioski dotyczące skuteczności klinicznej analizowanego skojarzenia potwierdzają także włączone do raportu przeglądy systematyczne.

Biorąc pod uwagę powyższe, objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w analizowanej populacji chorych stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów, oczekujących jak najbardziej skutecznego leczenia zwłaszcza w I linii.

## 11 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT, *KEYNOTE-811*, które porównywało pembrolizumab dodany do leczenia standardowego stosowanego w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczołowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją HER2 (PEMBRO+SoC) z kontrolą, którą było leczenie standardowe z placebo (PBO+SoC; obejmowało ono: przeciwciała skierowane przeciwko białku HER2 – trastuzumab oraz dwulekowy schemat chemioterapii wybierany przez badacza przed randomizacją, spośród następujących: cisplatyna + 5-fluorouracyl [FP] lub oksaliplatyna + kapecytabina [CAPOX]); jest to jednak badanie z randomizacją porównujące bezpośrednio wspomniane interwencje, poprawne metodologicznie, przeprowadzone na odpowiednio dużej liczbie pacjentów, z odpowiednim komparatorem, i charakteryzujące się bardzo dobrą jakością metodologiczną, a co za tym idzie wiarygodnością otrzymanych wyników;
- Nie odnaleziono żadnych badań w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które umożliwiałyby porównanie wyżej wymienionych interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że pembrolizumab w analizowanym wskazaniu został zarejestrowany stosunkowo niedawno, co uzasadnia brak opublikowanych badań tego typu.

### Ograniczenia odnalezionych badań

- Do badania *KEYNOTE-811* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby u wszystkich włączanych pacjentów, wyjściowo oznaczony został status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS  $\geq$  1] vs ujemny [CPS < 1]). Natomiast populacja wnioskowana (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Status ekspresji PD-L1 (dodatni vs ujemny) był jednym z czynników stratyfikacyjnych zdefiniowanych w protokole badania. Już na etapie randomizacji, z populacji ogólnej wyodrębniona została, wykazująca pełną zgodność z populacją docelową niniejszego raportu, subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq$  1). Objęła ona 594 osoby, co stanowiło 85% populacji ogólnej. W dostępnych źródłach odnaleziono wyniki analiz dla

najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej (OS, PFS, odpowiedź na leczenie) wykonanych w subpopulacji pacjentów z CPS  $\geq 1$  oraz dodatkowe informacje dotyczące tej populacji (charakterystyka wyjściowa). Wśród tych chorych, podobnie jak w populacji ogólnej badania, wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

- Część danych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych i innych źródeł dodatkowych – dotyczy to m.in. analizy jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) oraz analizy Q-TWiST, łączącej ocenę wpływu ocenianej interwencji na przeżycie oraz jakość życia leczonych pacjentów.

## 12 Wnioski końcowe

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, wzmacniając przeciwnowotworową odpowiedź limfocytów T. U dorosłych chorych w pierwszej linii leczenia miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1, dodanie pembrolizumabu do obecnego refundowanego w polskich warunkach standardu leczenia, czyli trastuzumabu (przeciwciała łączącego się wybiórczo z receptorem HER2) i chemioterapii zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny znamienne wydłuża przeżycie całkowite oraz przeżycia bez progresji choroby, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i niepogorszonej jakości życia. Wnioski te płyną z poprawnie zaprojektowanego, wiarygodnego badania *head-to-head* z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *KEYNOTE-811* oraz znajdują potwierdzenie w odnalezionych przeglądach systematycznych.

Objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego KEYTRUDA w analizowanej populacji chorych stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów, oczekujących jak najbardziej skutecznego leczenia zwłaszcza w I linii choroby zaawansowanej.

## 13 Załączniki

### 13.1 Dodatkowe wyniki badania KEYNOTE-811

Analiza w subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej – najważniejsze wyniki

Tabela 51. Analiza przeżycia w subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1); badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024, Janjigian 2024b).

Punkt końcowy	PEMBRO+SoC, N=52 Mediana (95% CI) [mies.]	PBO+SoC, N=52 Mediana (95% CI) [mies.]	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC HR (95% CI)
<b>Druga analiza interim, DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)</b>			
PFS	9,5 (8,3; 11,3)	9,6 (7,9; 13,0);	1,17 (0,73; 1,89)
OS	16,1 (13,9; 20,8)	22,3 (16,6; 30,1)	1,61 (0,98; 2,64)
<b>Trzecia analiza interim, DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023, Janjigian 2024)</b>			
PFS	9,5 (8,3; 12,6%)	9,5 (7,9; 13,0)	1,03 (0,65; 1,64)
OS	18,2 (13,9; 22,9), l. zdarzeń 41 (79%)	20,4 (16,4; 25,3), l. zdarzeń: 38 (73%)	1,41 (0,90; 2,20)
<b>Analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)</b>			
PFS	9,5 (8,3; 12,6)^	9,5 (7,9; 13,0)^	0,99 (0,62; 1,56)^
OS	18,2 (13,9; 22,9), l. zdarzeń: 41 (79%)	20,4 (16,4; 24,7), l. zdarzeń: 44 (85%)	1,10 (0,72; 1,68)

^ źródło danych: Janjigian 2024b.

Tabela 52. Analiza odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1); badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024).

Punkt końcowy	PEMBRO+SoC N=52	PBO+SoC N=52
<b>Druga analiza interim, DCO 25.05.2022 (Janjigian 2023)</b>		
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%)
	PR, n (%)	29 (55,8%)
	StD, n (%)	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%

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

Punkt końcowy	PEMBRO+SoC N=52		PBO+SoC N=52	
	<b>Trzecia analiza interim, DCO 29.03.2023 (Janjigian 2023)</b>			
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%)	
	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%	
<b>Analiza końcowa, DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)</b>				
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%	

Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji uwzględnionej w pierwszej analizie skuteczności

Tabela 53. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji uwzględnionej w pierwszej analizie skuteczności; badanie KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023).

Parametr	populacja uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności		
	PEMBRO+SoC, N=133	PBO+SoC, N=131	
<b>Charakterystyka demograficzna</b>			
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	62 (19-84)	61 (32-83)
	Pacjenci ≥ 65 lat, n (%)	55 (41,4%)	53 (40,5%)
	Płeć męska, n (%)	112 (84,2)	104 (79,4%)

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

Parametr	populacja uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności		
	PEMBRO+SoC, N=133	PBO+SoC, N=131	
Region geograficzny, n (%)	Australia/Europa/Izrael/Amer ryka Płn.	40 (30,1%)	44 (33,6%)
	Azja	40 (30,1%)	39 (29,8%)
	Reszta świata	53 (39,8%)	48 (36,6%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	65 (48,9%)	59 (45,0%)
	1	68 (51,1%)	72 (55,0%)
<b>Charakterystyka kliniczna</b>			
Pierwotna lokaliza cja guza, n (%)	Połączenie żołądkowo-przety kowe	37 (27,8%)	42 (32,1%)
	Żołądek	96 (72,2%)	89 (67,9%)
Liczba miejsc prze rzutowych, n (%)	0-2	71 (53,4%)	77 (58,8%)
	≥ 3	62 (46,6%)	54 (41,2%)
Podtyp histolo giczny, n (%)	Typ rozlany	28 (21,1%)	26 (19,8%)
	Typ jelitowy	81 (60,9%)	63 (48,1%)
	Pośredni	24 (18,0%)	42 (32,1%)
Wcześniejsza ga strektomia lub ezofagektomia, n (%)	Tak	22 (16,5%)	25 (19,1%)
	Nie	111 (83,5%)	106 (80,9%)
Status ekspresji PD-L1, n (%)	CPS ≥ 1	117 (88,0%)	112 (85,5%)
	CPS < 1	16 (12,0%)	19 (14,5%)
Status HER2, n (%)	IHC 1+	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	IHC 2+, ISH niejednoznaczny	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	IHC 2+, ISH dodatni	24 (18,0%)	27 (20,6%)
	IHC 3+	109 (82,0%)	104 (79,4%)
Status niestabilno ści mikrosatelitar nej, n (%)	Wysoka	1 (0,8%)	1 (0,8%)
	Nie-wysoka	120 (90,2%)	120 (91,6%)
	Nieznany	12 (9,0%)	10 (7,6%)
Wymiary zmian nowotworowych ( <i>tumour burden</i> ), n (%)	< mediany	62 (46,6%)	65 (49,6%)
	≥ mediany	62 (46,6%)	61 (46,6%)
	Brak danych	9 (6,8%)	5 (3,8%)
Schemat chemo terapii, n (%)	CAPOX	115 (86,5%)	115 (87,8%)
	FP	18 (13,5%)	16 (12,2%)

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

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

## 13.2 Ocena ROB2 badania KEYNOTE-811

Tabela 54. Ocena ROB2 badania KEYNOTE-811.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	KEYNOTE-811	
Oceniane porównanie	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany punkt końcowy	OS	
	PFS	
	ORR	
	HRQoL	
Ocena bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, doniesienia konferencyjne	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+SoC vs PBO+SoC, przeprowadzona za pomocą interaktywnego głosowego/sieciowego systemu odpowiedzi (IxRS); z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: region geograficzny (Europa, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata), status ekspresji PD-L1 (dodatni [CPS $\geq$ 1] vs ujemny [CPS < 1]), schemat chemioterapii (FP vs CAPOX)).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+SoC vs PBO+SoC, przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego głosowego/sieciowego systemu odpowiedzi (IxRS).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Autorzy podali, że wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Pacjenci nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Podano, że dotyczyło to osób odpowiedzialnych za podanie leku oraz personelu wykonującego ocenę kliniczną.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	Brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	.
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	Brak

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  $\geq$  1

		Analiza ITT
		Analiza ITT
		Analiza ITT
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy odpowiedzieli na pytania w zadanych kwestionariuszach. Analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	Brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
	Tak	Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 4,9% w grupie PEMBRO+SoC vs 4,0% w grupie PBO+SoC, decyzja badacza: 2,3% vs 1,4%).
	Tak	Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 4,9% w grupie PEMBRO+SoC vs 4,0% w grupie PBO+SoC, decyzja badacza: 2,3% vs 1,4%).
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzona zgodnie z podejściem ITT. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 4,9% w grupie PEMBRO+SoC vs 4,0% w grupie PBO+SoC, decyzja badacza: 2,3% vs 1,4%).
	Częściowo nie	Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie zgody pacjenta: 4,9% w grupie PEMBRO+SoC vs 4,0% w grupie PBO+SoC, decyzja badacza: 2,3% vs 1,4%). W ocenie HRQoL możliwe było uwzględnienie 685 z 689 włączonych osób (345 chorych z grupy interwencji i 340 pacjentów z grupy kontrolnej). Odsetek pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze wyniósł > 92% wyjściowo i > 55% po 24 tygodniach leczenia.
	Tak	Odpowiednie dane były dostępne dla prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Do daty odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z powodu decyzji pacjenta lub badacza albo z innych przyczyn, niezwiązanych z progresją choroby ani AEs (w tym: wycofanie

			zgody pacjenta: 4,9% w grupie PEMBRO+SoC vs 4,0% w grupie PBO+SoC, decyzja badacza: 2,3% vs 1,4%). Zgodnie z przyjętym postępowaniem, w analizie uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku - 100% chorych z grupy interwencji oraz 99,4% pacjentów z grupy kontrolnej.
	-		brak
	-		brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-		brak
	Brak danych		brak
	-		brak
	-		brak
	-		brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie		W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, pacjenci nie byli świadomi stosowanej interwencji. Odsetek pacjentów wypełniających odpowiednie kwestionariusze zmniejszał się wraz z czasem trwania badania, co wynika z utraty pacjentów z badania i jest typowe dla długoterminowych, eksperymentalnych badań klinicznych. Nie odnotowano istotnych dysproporcji w tym zakresie pomiędzy grupami.
	-		brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-		brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>			
			Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
			Występowanie progresji było oceniane przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR) przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST 1.1.
			Ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR) przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST 1.1.
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie		Ocena prowadzona za pomocą wypełnianych przez pacjenta, powszechnie stosowanych i zwalidowanych kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (przeznaczony dla pacjentów onkologicznych), EORTC- STO22 (moduł dodatkowy dla EORTC QLQ-C30, dedykowany chorym z rakiem żołądka), EQ-5D-5L (ogólny kwestionariusz dotyczący oceny jakości życia).
			Występowanie zdarzeń niepożądanych było raportowane przez pacjentów, ich nasilenie oceniano według powszechnie stosowanych kryteriów CTCAE, wersja 4.0.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
		W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące personel odpowiedzialny za ocenę kliniczną.
		W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, a ocena PFS była prowadzona przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR).
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, a ocena ORR była prowadzona przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR).
		W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze oceny jakości życia.
		W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie, obejmujące pacjentów i badaczy (w tym: personel odpowiedzialny za ocenę kliniczną).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z założeniami przedstawionymi w protokole badania oraz planie analizy statystycznej.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Ocena była zgodna z założeniami przedstawionymi w protokole badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Wynik analizy przeprowadzonej zgodnie z protokołem badania.
	<b>Ogółem</b>	
	Niskie	
	Niskie	
	Niskie	
	Niskie	
	Niskie	

## 13.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 13.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2024*).

Tabela 55. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b <sup>&amp;</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

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

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
<b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>				
<b>2.6a.</b>		<b>2.7a.</b>		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
<b>Ostateczna ocena</b>				
<b>Ocena w części pierwszej</b>		<b>Ocena w części drugiej</b>		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

**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  $\geq 1$

Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

**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  $\geq$  1

### 13.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

### 13.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czy badanie było wieloośrodkowe?</li> <li>2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?</li> <li>3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?</li> <li>4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?</li> <li>5. Czy badanie było prospektywne?</li> <li>6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</li> <li>7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</li> <li>8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?</li> </ol>

### 13.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

---

Tabela 64. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

**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  $\geq$  1

## Dobór pacjentów

### 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

### 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

### 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

### 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

## Czynniki zakłócające

### 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

## Ocena efektów zdrowotnych

---

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
  - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
  - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - nie podano
-

Tabela 65. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodę oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**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  $\geq$  1

### 13.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 66. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:  pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć  strategia wyszukiwania  kryteria włączenia i wykluczenia  ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana  plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\% \ddagger$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	<b>RCTs</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	<b>nie-RCT</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa  $\geq 0,80$  wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

## 13.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Fei 2023</i>	<i>Leone 2024</i>
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>	
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>	
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>
Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono	Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>	
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>
Przeszukiwano bazy bibliograficzne Pubmed, Embase, Cochrane i <i>www.clinicaltrials.gov</i> (do stycznia 2023 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO, ESMO, ASCO Gastrointestinal i ESMO Gastrointestinal (z ostatnich 5 lat, tj. 2018-2022). Dodatkowo przeszukano referencje istotnych publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	Przeszukiwano bazy bibliograficzne Pubmed, Embase, Web of Science i Cochrane (do 30 czerwca 2024 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO i ESMO. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.
<b>Wykonanie selekcji publikacji przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>	
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących ekstrakcji danych.
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>	
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>	
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>
Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.

<i>Fei 2023</i>	<i>Leone 2024</i>
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>	
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Do metaanaliz włączono badania o akceptowalnym RoB.	Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Do metaanaliz włączono badania o akceptowalnym RoB.	Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.
<b>Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>	
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>
<b>Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]</b>	
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali zewnętrzne źródła finansowania	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali zewnętrzne źródła finansowania
<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

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  $\geq 1$

## 13.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Chung 2021** Chung HC, Bang YJ, S Fuchs C, Qin SK, Satoh T, Shitara K, Tabernero J, Van Cutsem E, Alsina M, Cao ZA, Lu J, Bhagia P, Shih CS, Janjigian YY. First-line pembrolizumab/placebo plus trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021; 17(5):491-501. DOI:10.2217/fon-2020-0737
- 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, 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 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 2024b** Janjigian YY, Bang Y-J, Fuchs CS, Qin S, Satoh T, Shitara K, Tabernero J, Van Cutsem E, Alexander Cao Z, Chen X, Kang SP, Shih C-S, Chung HC. KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (mG/GEJC): A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *J Clin Oncol* 2019; 37. DOI:10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.tps4146
- Rha 2025** Rha SY, Revil C, Valderrama A, Wang L, Andre M, McCarthy G, Young K. Q-TWIST analysis of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for patients with metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma in the KEYNOTE-811 trial. *J Clin Oncol* 2025; 43. DOI:10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.354
- 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0133-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.

## 13.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

An M, Mehta A, Min BH, Heo YJ, Wright SJ, Parikh M, Bi L, Lee H, Kim TJ, Lee S-Y, Moon J, Park RJ, Strickland MR, Park W-Y, Kang WK, Kim K-M, Kim ST, Klempner SJ, Lee J. Early Immune Remodeling Steers Clinical **Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu uwzględniono zarówno pacjentów HER2+, jak i HER2-, ale dla tych pierwszych nie podano osobnych wyników**

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  $\geq 1$

Response to First-Line Chemoimmunotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Discov* 2024; 14(5):766-785. DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0857

Çelik U, Aydemir EH, Engin B, Oba MÇ, Yılmaz M, Meşe ŞG. Dermatological side effects of immunotherapy drugs and targeted cancer therapies: Importance of dermatology and oncology collaboration. *J Oncol Pharm Pract* 2021; 27(8):1853-1860. DOI:10.1177/1078155220970621

Chong X, Li Y, Lu J, Feng X, Li Y, Zhang X. Tracking circulating PD-L1-positive cells to monitor the outcome of patients with gastric cancer receiving anti-HER2 plus anti-PD-1 therapy. *Hum Cell* 2024; 37(1):258-270. DOI:10.1007/s13577-023-00990-8

Deng T, Li D, Yang Y, Wang F, Bai M, Liu R, Li H, Ba Y. Efficacy and survival of anti-PD-1 antibody in combination with trastuzumab and chemotherapy versus trastuzumab and chemotherapy as first-line treatment of HER2-positive metastasis gastric adenocarcinoma: a retrospective study. *Front Oncol* 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1166040

Duan Y, Li J, Zhou S, Bi F. Effectiveness of PD-1 inhibitor-based first-line therapy in Chinese patients with metastatic gastric cancer: a retrospective real-world study. *Front Immunol* 2024; 15. DOI:10.3389/fimmu.2024.1370860

Hamdard J, Bilici A, Sakin A, Kahraman S, Yasin AI, Kalaci E, Gokmen I, Acikgoz O, Kutlu Y, Sendur MAN, Olmez OF, Seker M. Characteristic features and prognostic factors in gastric cancer patients with bone metastases: multicenter experience. *J Chemother* 2025; 37(3):268-277. DOI:10.1080/1120009X.2024.2358458

Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, Millang B, Chavan SS, Alterman C, Chou JF, Segal MF, Simmons MZ, Momtaz P, Shcherba M, Ku GY, Zervoudakis A, Won ES, Kelsen DP, Ilson DH, Nagy RJ, Lanman RB, Ptashkin RN, Donoghue MTA, Capanu M, Taylor BS, Solit DB, Schultz N, Hechtman JF. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(6):821-831. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30169-8

Kou F, Li J, Cao Y, Peng Z, Xu T, Shen L, Gong J, Wang X. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis with endoscopic evaluation in Chinese cancer patients: a single-centre retrospective study. *Front Oncol* 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1285478

Kumar N, Kalaiselvan V, Arora MK. Neuronal toxicity of monoclonal antibodies (mAbs): an analysis of post-marketing reports from FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) safety database. *Eur J Clin Pharmacol* 2024; 80(11):1685-1695. DOI:10.1007/s00228-024-03727-0

Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Maglinte GA, Abraham P, Patel D, Shangguan T, Chau I. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020; 19(1):32-38.e3. DOI:10.1016/j.clcc.2019.09.001

Lee CK, Rha SY, Kim HS, Jung M, Kang B, Che J, Kwon WS, Park S, Bae WK, Koo DH, Shin SJ, Kim H, Jeung HC, Zang DY, Lee SK, Nam CM, Chung HC. A single arm phase Ib/II trial of first-line pembrolizumab, trastuzumab and chemotherapy for advanced HER2-positive gastric cancer. *Nat Commun* 2022; 13(1):6002. DOI:10.1038/s41467-022-33267-z

Nieprawidłowa interwencja - badanie mające na celu analizę występowania dermatologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii ICI, jak i celowanego leczenia przeciwnowotworowego; przedstawiono jedynie informacje o dwóch pacjentach, u których podczas leczenia pembrolizumabem (nie wiadomo czy w poszukiwanym w raporcie skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny) odnotowano określone AEs; ponadto tylko u jednego chorego uwzględniono w badaniu występował rak żołądka

Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające związek między krążącymi komórkami PD-L1-pozytywnymi, a prowadzoną terapią ogółem anti-HER2+ i anti-PD-1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie lub paklitakselu (nie podano informacji jak wielu chorych otrzymywało pembrolizumab jako terapię anti-PD-1)

Nieprawidłowa interwencja - badanie retrospektywne mające na celu porównanie schematów leczenia anti-PD-1 + trastuzumab + CTH vs trastuzumab + CTH; w ramach terapii anti-PD-1 chorzy mogli otrzymywać niwolumab, toripalimab, pembrolizumab, sintilimab, tislelizumab i camrelizumab - nie podano osobnych wyników dla pacjentów leczonych tymi skojarzeniami z udziałem pembrolizumabu

Nieprawidłowa interwencja - badanie analizujące efektywność terapii anti-PD-1 jako leczenia 1. linii u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka - tylko 4 pacjentów jako terapię anti-PD-1 stosowało pembrolizumab

Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające częstość występowania, cechy kliniczno-patologiczne, czynniki prognostyczne, przeżycie wolne od progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS) u pacjentów z rakiem żołądka i przerzutami do kości; nie przedstawiono jednak danych dla poszukiwanego schematu leczenia w postaci pembrolizumabu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie II fazy mające na celu przedstawienie wyników terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, a także rakiem przełyku (38% analizowanej populacji); podano, że wśród włączonych pacjentów ekspresję PD-L1 miało 38% chorych, ale nie zaprezentowano dla tej podgrupy oddzielnych wyników

Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające występowanie zapalenia okrężnicy podczas terapii ICI; nie przedstawiono jednak danych dla poszukiwanego schematu leczenia w postaci pembrolizumabu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Nieprawidłowa interwencja - badanie na podstawie rejestru FAERS, w którym oceniono występowanie toksyczności neurologicznej pojawiającej się w ramach terapii przeciwciałami monoklonalnymi, w tym schematom z udziałem pembrolizumabu - nie przedstawiono jednak danych dla poszukiwanego schematu leczenia w postaci pembrolizumabu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające schematy terapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego w różnych liniach leczenia - pembrolizumab w 1. linii otrzymywało 9 chorych, ale nie wiadomo w jakim skojarzeniu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie Ib/II fazy mające na celu przedstawienie wyników terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka; podano, że wśród włączonych pacjentów ekspresję PD-L1 miało 49% chorych, ale jedyne wyniki dla tej

**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  $\geq$  1

Lim SH, An M, Lee H, Heo YJ, Min BH, Mehta A, Wright S, Kim KM, Kim ST, Klempner SJ, Lee J. Determinants of Response to Sequential Pembrolizumab with Trastuzumab plus Platinum/5-FU in HER2-Positive Gastric Cancer: A Phase II Chemoimmunotherapy Trial. *Clin Cancer Res* 2025; 31(8):1476-1490. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-3528

Lin G-T, Liu Z-Y, Shang-Guan Z-X, Zeng G-R, Lin J-X, Wu J, Chen Q-Y, Xie J-W, Li P, Huang C-M, Zheng C-H. Comparison of the efficacy between immunotherapy and chemotherapy in gastric cancer accompanied with synchronous liver metastases: A real-world retrospective study. *Cancer Med* 2023; 12(11):12221-12233. DOI:10.1002/cam4.5917

Maron SB, Chatila W, Walch H, Chou JF, Ceglia N, Ptashkin R, Do RKG, Paroder V, Pandit-Taskar N, Lewis JS, Biachi De Castria T, Sabwa S, Socolow F, Feder L, Thomas J, Schulze I, Kim K, Elzein A, Bojilova V, Zatzman M, Bhanot U, Nagy RJ, Lee J, Simmons M, Segal M, Ku GY, Ilson DH, Capanu M, Hechtman JF, Merghoub T, Shah S, Schultz N, Solit DB, Janjigian YY. Determinants of Survival with Combined HER2 and PD-1 Blockade in Metastatic Esophagogastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2023; 29(18):3633-3640. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-3769

Nakayama I, Takahari D, Shimozaaki K, Chin K, Wakatsuki T, Ogura M, Ooki A, Kamiimabeppu D, Osumi H, Shinozaki E, Yamaguchi K. Clinical Progress in Inoperable or Recurrent Advanced Gastric Cancer Treatment from 1004 Single Institute Experiences Between 2007 and 2018. *Oncologist* 2022; 27(6):E506-E517. DOI:10.1093/oncolo/oyab069

Pape M, Vissers PAJ, Slingerland M, Haj Mohammad N, van Rossum PSN, Verhoeven RHA, van Laarhoven HWM. Long-term health-related quality of life in patients with advanced esophagogastric cancer receiving first-line systemic therapy. *Supportive Care Cancer* 2023; 31(9). DOI:10.1007/s00520-023-07963-5

Rede SM, Deshpande SR, Shaikh N, Patil JD, Devarshi SP, Kannur D, Gawande JP. PRESCRIPTION ANALYSIS AND MONITORING OF ADVERSE DRUG REACTIONS OF ANTICANCER AGENTS IN TERTIARY CARE HOSPITAL. *Int J Pharm Sci Res* 2023; 14(3):1467-1476. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.14(3).1467-76

Wu Z, Li X, Huang R, He B, Wang C. Clinical features, treatment, and prognosis of pembrolizumab -induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. *Invest New Drugs* 2025; 43(1):74-80. DOI:10.1007/s10637-024-01499-z

Yang J, Shi Z, Zhang X, Liu Q, Cui X, Li L, Liu B, Wei J. Real-world clinical outcomes of the combination of anti-PD-1 antibody, trastuzumab, and chemotherapy for HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer. *Cancer Med* 2023; 12(8):9517-9526. DOI:10.1002/cam4.5722

Zhang L, Guan B, Li W, Yu S, Li Q, Yu Y, Cui Y, Sun D, Wang Y. The effective molecular characteristics of PD-1 inhibitor combination regimen as the first-line treatment for Chinese patients with HER2-positive gastric cancer: a real-world retrospective analysis study. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2025; 10. DOI:10.21037/tgh-24-95

Zhang S-H, Li W, Chen X-Y, Nie L-L. Combining immune checkpoint inhibitors with standard treatment regimens in advanced human epidermal growth factor receptor-2 positive gastric cancer patients. *World J Gastrointest Oncology* 2025; 17(4). DOI:10.4251/wjgo.v17.i4.103855

Zhu J, Wu J, Chen P, You K, Su J, Gao Z, Bi Z, Feng M. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study. *Int Immunopharmacol* 2022; 113. DOI:10.1016/j.in-imp.2022.109350

podgrupy, które zaprezentowano do odsetek chorych ze zgonem lub zgonem bądź progresją choroby

Nieprawidłowa interwencja - w badaniu II fazy oceniającym sekwencyjne leczenie pembrolizumabem z trastuzumabem i chemioterapią z udziałem platyny/5-FU pacjenci podczas 1. wizyty otrzymali tylko trastuzumab i chemioterapię, a pembrolizumab został dołączony dopiero w 2. cyklu

Nieprawidłowa interwencja - badanie porównujące immunochemioterapię vs chemioterapię u pacjentów z rakiem żołądka i przerzutami do wątroby - chorzy mogli otrzymywać w ramach immunochemioterapii pembrolizumab, ale nie podano ilu pacjentów go stosowało, jak i w jakim schemacie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie II fazy mające na celu przedstawienie wyników terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, a także rakiem przełyku (38% analizowanej populacji) - aktualizacja badania *Janjigian 2020*; podano, że wśród włączonych pacjentów ekspresję PD-L1 miało 38% chorych, ale nie zaprezentowano dla tej podgrupy oddzielnych wyników

Nieprawidłowa interwencja - badanie analizujące progresję kliniczną w nieoperacyjnym lub nawracającym zaawansowanym raku żołądka u pacjentów leczonych między 2007, a 2018 r. w 1004 placówkach w Japonii; nie przedstawiono oddzielnych wyników dla terapii pembrolizumabem

Nieprawidłowa interwencja - badanie oceniające jakość życia u pacjentów z rakiem przełyku i żołądka, którzy otrzymywali terapię ogólnoustrojową 1. linii - pembrolizumab stosował 1 pacjent

Nieprawidłowa interwencja - tylko 1 z analizowanych w próbie pacjentów otrzymywał pembrolizumab, w dodatku w nieodpowiednim skojarzeniu

Nieprawidłowa populacja - badanie oceniające przypadki SJS/TEN wywołane terapią pembrolizumabem; tylko u pojedynczych pacjentów występowała poszukiwana jednostka choroby, większość analizowanych chorych stanowili pacjenci z rakiem płuc

Nieprawidłowa interwencja - badanie mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia przeciwciała anti-PD-1 oraz trastuzumabu i chemioterapii w HER2+ raku żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; jako terapię anti-PD-1 pacjenci mogli otrzymywać pembrolizumab i sintilimab - nie podano oddzielnych wyników dla tego pierwszego, ani ilu chorych go otrzymało

Nieprawidłowa interwencja - badanie przedstawiające porównanie skojarzenia przeciwciała anti-PD-1 oraz trastuzumabu i chemioterapii vs leczenie trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z rakiem żołądka - pembrolizumab otrzymywało 15 z analizowanych chorych, ale nie zaprezentowano dla nich oddzielnych wyników

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie przedstawiające porównanie skojarzenia przeciwciała anti-PD-1 oraz trastuzumabu i chemioterapii vs leczenie trastuzumabem i chemioterapią u pacjentów z rakiem żołądka HER2+; podano oddzielne wyniki dla pembrolizumabu, jak i chorych z ekspresją PD-L1, ale nie dla chorych z tych dwóch podgrup jednocześnie

Nieprawidłowa interwencja - badanie na podstawie rejestru FAERS, w którym oceniono ostre uszkodzenie nerek występujące podczas leczenia ICIs, w tym schematom z udziałem pembrolizumabu - nie przedstawiono jednak danych dla poszukiwanego schematu leczenia w postaci pembrolizumabu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

## 13.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Fei 2023** Fei S, Lu Y, Chen J, Qi J, Wu W, Wang B, Han Y, Wang K, Han X, Zhou H, Wang J, Chen J. Efficacy of PD-1 Inhibitors in First-Line Treatment for Advanced Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer by Subgroups: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chemotherapy* 2023; 68(4):197-209. DOI:10.1159/000531457.
- Leone 2024** Leone AG, Mai AS, Fong KY, Yap DWT, Kato K, Smyth E, Moehler M, Seong JTC, Sundar R, Zhao JJ, Pietrantonio F. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups. *ESMO Open* 2024; 9(11). DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103962

## 13.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Agostinetto E, Eiger D, Lambertini M, Ceppi M, Bruzone M, Pondé N, Plummer C, Awada AH, Santoro A, Piccart-Gebhart M, de Azambuja E. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2021; 148:76-91. DOI:10.1016/j.ejca.2021.01.043
- Balmaceda NB, Kim SS. Immunotherapy in Esophagogastric Cancer: Treatment Landscape, Challenges, and New Directions. *J Gastrointest Cancer* 2024; 55(1):153-167. DOI:10.1007/s12029-023-01000-8
- Cao F, Hu C, Xu ZY, Zhang YQ, Huang L, Chen JH, Qin JJ, Cheng XD. Current treatments and outlook in adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a narrative review. *Ann Transl Med* 2022; 10(6):377. DOI:10.21037/atm-22-1064
- Catanese S, Lordick F. Targeted and immunotherapy in the era of personalised gastric cancer treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2021; 50-51. DOI:10.1016/j.bpg.2021.101738
- Catenacci DV, Chao J, Muro K, Al-Batran SE, Klempner SJ, Wainberg ZA, Shah MA, Rha SY, Ohtsu A, Liepa AM, Knoderer H, Chatterjee A, Van Cutsem E. Toward a Treatment Sequencing Strategy: A Systematic Review of Treatment Regimens in Advanced Gastric Cancer/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Oncologist* 2021; 26(10):e1704-e1729. DOI:10.1002/onco.13907
- Chang X, Ge X, Zhang Y, Xue X. The current management and biomarkers of immunotherapy in advanced gastric cancer. *Medicine* 2022; 101(21):E29304. DOI:10.1097/MD.00000000000029304
- Curea FG, Hebbar M, Ilie SM, Bacinschi XE, Trifanescu OG, Botnariuc I, Anghel RM. Current Targeted Therapies in HER2-Positive Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2017; 32(10):351-363. DOI:10.1089/cbr.2017.2249
- de la Fouchardiere C, Decoster L, Samalin E, Terret C, Kenis C, Droz JP, Coutzac C, Smyth E. Advanced oesophago-gastric adenocarcinoma in older patients in the era of immunotherapy. A review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2021; 100. DOI:10.1016/j.ctrv.2021.102289
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą o toksyczności sercowej podczas terapii ICIs; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne określone jako "systematic review", ale w publikacji nie odnaleziono żadnych informacji to potwierdzających
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat aktualnego leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego - podano informacje o sposobie wyszukiwania publikacji, jednak przegląd określono jako "narrative"; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat celowanej terapii i immunoterapii w dobie spersonalizowanego podejścia do leczenia raka żołądka; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka żołądka/gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat immunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, jednak nie zaprezentowano żadnych wyników dla niego, w tym poszukiwanych w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat aktualnych terapii celowych w leczeniu HER2+ gruczolakoraka żołądka; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat leczenia osób starszych z gruczolakorakiem przełyku i żołądka; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropiryminy i platyny

Désilets A, Elkhoury R, Gebai A, Tehfe M. Current and Emerging Role of Monoclonal Antibody-Based First-Line Treatment in Advanced Gastro-Esophageal and Gastric Cancer. *Curr Oncol* 2023; 30(10):9304-9316. DOI:10.3390/curroncol30100672

Fonkoua LK, Yee NS. Immunotherapy in gastric carcinoma: Current status and future perspectives. *Clin Cancer Drugs* 2015; 2(2):91-99. DOI:10.2174/2212697x02666151020212602

Högner A, Moehler M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Curr Oncol* 2022; 29(3):1559-1574. DOI:10.3390/curroncol29030131

Inoue T, Narukawa M. Anti-Tumor Efficacy of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Combination With Other Anti-cancer Drugs in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control* 2022; 29. DOI:10.1177/10732748221140694

Katz H, Biglow L, Alsharedi M. Immune Checkpoint Inhibitors in Locally Advanced, Unresectable, and Metastatic Upper Gastrointestinal Malignancies. *J Gastrointest Cancer* 2020; 51(2):611-619. DOI:10.1007/s12029-019-00243-8

Ling SP, Ming LC, Dhaliwal JS, Gupta M, Ardianto C, Goh KW, Hussain Z, Shafqat N. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A Systematic Review. *Cancers* 2022; 14(21). DOI:10.3390/cancers14215205

Liu F, Li H, Yin G, Pan Y. Incidence of HER2-targeted antibody-drug conjugates-related cardiac events: a meta-analysis. *J Cancer* 2024; 15(1):90-102. DOI:10.7150/jca.90090

Liu S, Wong HY, Xie L, Kim Y, Shu D, Zheng B, Liu N, Xing C, Chen X, Dong Q. Comparative efficacy and tolerability of targeted and immunotherapy combined with chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1):22024. DOI:10.1038/s41598-022-24426-9

Lordick F, Rha SY, Muro K, Yong WP, Lordick Obermannová R. Systemic Therapy of Gastric Cancer—State of the Art and Future Perspectives. *Cancers* 2024; 16(19). DOI:10.3390/cancers16193337

Lordick F, Shitara K, Janjigian YY. New agents on the horizon in gastric cancer. *Ann Oncol* 2017; 28(8):1767-1775. DOI:10.1093/annonc/mdx051

Luo D, Liu Y, Lu Z, Huang L. Targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer: rational strategies, novel advancements, challenges, and future perspectives. *Mol Med* 2025; 31(1). DOI:10.1186/s10020-025-01075-y

Martorana F, Colombo I, Treglia G, Gillessen S, Stathis A. A systematic review of phase II trials exploring anti-PD-1/PD-L1 combinations in patients with solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2021; 101. DOI:10.1016/j.ctrv.2021.102300

Miao X, Jin C, Ji X, Teng Y, Liu J. Literature review Analysis of the Current State of Targeted Therapy for Gastrointestinal Cancers. *Altern Ther Health Med* 2024; 30(12):538-544

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat aktualnych terapii opartych na przeciwciałach monoklonalnych w leczeniu raka żołądka/gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat immunoterapii w leczeniu raka żołądka; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat immunoterapii w raku żołądka; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności terapii anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi u pacjentów z guzami litymi; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat ICIs w miejscowozaawansowanych, nieoperacyjnych i przerzutowych nowotworach górnego odcinka przewodu pokarmowego; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat roli immunoterapii w leczeniu nowotworów; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat zdarzeń sercowych podczas terapii celowanych HER2+; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową na temat immunoterapii i terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego raka żołądka; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, jednak nie zaprezentowano żadnych wyników dla niego, w tym poszukiwanych w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii systemowej w raku żołądka; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat nowych terapii w leczeniu raka żołądka; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny odnośnie do immunoterapii i terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego raka żołądka; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, jednak nie zaprezentowano żadnych wyników dla niego, w tym poszukiwanych w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat badań II fazy oceniających skojarzenia anty-PD-1 i anty-PD-L1 w terapii guzów litych; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, jednak nie zaprezentowano żadnych wyników dla niego, w tym poszukiwanych w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat aktualnych terapii celowanych stosowanych w nowotworach żołądkowo-jelitowych; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

**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  $\geq$  1

Mizrak Kaya D, Harada K, Ajani JA. Advances in therapeutic options for esophageal and esophagogastric junctional adenocarcinoma. *Expert Opin Orphan Drugs* 2017; 5(7):549-557. DOI:10.1080/21678707.2017.1330146

Moehler M, Högnér A, Wagner AD, Obermannova R, Alsina M, Thuss-Patience P, van Laarhoven H, Smyth E. Recent progress and current challenges of immunotherapy in advanced/metastatic esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2022; 176:13-29. DOI:10.1016/j.ejca.2022.08.023

Narita Y, Muro K. Challenges in molecular targeted therapy for gastric cancer: considerations for efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(3):319-327. DOI:10.1080/14740338.2017.1273348

Özdemir BC, Moehler M, Syn NLX, Tai BC, Wagner AD. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immune checkpoint inhibitors for first- or second-line treatment of advanced gastric and gastro-esophageal junction cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 (7). DOI:10.1002/14651858.CD013369

Panahizadeh R, Panahi P, Asghariazar V, Makaremi S, Noorkhajavi G, Safarzadeh E. A literature review of recent advances in gastric cancer treatment: exploring the cross-talk between targeted therapies. *Cancer Cell Int* 2025; 25(1). DOI:10.1186/s12935-025-03655-8

Patel TH, Cecchini M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2020; 21(9):70. DOI:10.1007/s11864-020-00774-4

Presti D, Dall'Olio FG, Besse B, Ribeiro JM, Di Meglio A, Soldato D. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) as a predictive biomarker of response to checkpoint blockers in solid tumors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 177. DOI:10.1016/j.critrevonc.2022.103773

Qureshi Z, Jamil A, Fatima E, Altaf F, Siddique R, Shah S. Pembrolizumab in combination with trastuzumab for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer. *Ann Med Surg (Lond)* 2024; 86(8):4647-4656. DOI:10.1097/MS9.0000000000002305

Santos M, Martins D, Mendes F. Immunotherapy in gastric cancer—A systematic review. *Oncol Res* 2025; 33(2):263-281. DOI:10.32604/or.2024.052207

Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Thromb Res* 2020; 196:444-453. DOI:10.1016/j.thromres.2020.09.038

Song X, Qi W, Guo J, Sun L, Ding A, Zhao G, Li H, Qiu W, Lv J. Immune checkpoint inhibitor combination therapy for gastric cancer: Research progress (Review). *Oncol Lett* 2020; 20(4). DOI:10.3892/ol.2020.11905

Sultan AHK, Chakravarthi S, Kabir MS, Shirin L, Hardev Singh HS, Mazumder MM, Farzana Y, Ying TS, Raman KS, Chia TY, Noureen A, Nazmul MHM. Embracing the New Era of Immunotherapy in Gastric Cancer Treatment. *S Afr Gastroenterol Rev* 2024 (22):12-18

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat nowych opcji terapeutycznych w leczeniu raka żołądka/gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych terapii w zaawansowanym/przerzutowym gruczolaku przełyku i żołądka; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne określone jako "systematic review", ale w publikacji nie odnaleziono żadnych informacji to potwierdzających

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat ICIs+CTH vs CTH lub ICIs w leczeniu 1./2/ linii raka żołądka/gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat aktualnych sposobów leczenia raka żołądka; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, jednak nie zaprezentowano żadnych wyników dla niego, w tym poszukiwanych w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii celowanych w zaawansowanym raku żołądka; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat limfocytów naciekających guz (TIL) jako predykcyjnych biomarkerów odpowiedzi na blokery punktów kontrolnych w nowotworach litych; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skojarzenia pembrolizumabu z trastuzumabem w raku żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, zaprezentowano wyniki ogólne dla niego, ale nie poszukiwane w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat immunoterapii w raku żołądka; podano informację na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w kontekście opisu badania KEYNOTE-811, zaprezentowano wyniki ogólne dla niego, ale nie poszukiwane w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat zdarzeń zakrzepowo-zatorowych żył i tętnic podczas terapii ICIs; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii ze skojarzeniem z ICIs w raku żołądka; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat immunoterapii w leczeniu raka żołądka; nie odnaleziono informacji pozwalających określić opracowanie jako systematyczne

**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  $\geq$  1

Tian B-W, Han C-L, Wang H-C, Yan L-J, Ding Z-N, Liu H, Mao X-C, Tian J-C, Xue J-S, Yang L-S, Tan S-Y, Dong Z-R, Yan Y-C, Wang D-X, Li T. Effect of liver metastasis on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Exp Metastasis* 2023; 40(4):255-287. DOI:10.1007/s10585-023-10217-7

Tyczyńska M, Kędzierawski P, Karakuła K, Januszewski J, Kozak K, Sitarz M, Forma A. Treatment Strategies of Gastric Cancer—Molecular Targets for Anti-angiogenic Therapy: a State-of-the-art Review. *J Gastrointest Cancer* 2021; 52(2):476-488. DOI:10.1007/s12029-021-00629-7

Wan L, Tian F, Wang L, Hou Y, Liu W, Liu Q, Chen D, Li X, Xiang J, Qin Z-Y, Wang T, Mao B, Wu L, Hu L. Toxicity profiles of immunochemotherapy for gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cell Oncol* 2024; 47(6):2335-2347. DOI:10.1007/s13402-024-01021-w

Wang D, Lin J, Yang X, Long J, Bai Y, Yang X, Mao Y, Sang X, Seery S, Zhao H. Combination regimens with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal malignancies. *J Hematol Oncol* 2019; 12(1). DOI:10.1186/s13045-019-0730-9

Wang P, Chen P, Yang W, Yang W, Liu W, Yue S, Luo Q. Prognostic and predictive factors in advanced upper gastrointestinal cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of the current evidence. *BMC Cancer* 2024; 24(1). DOI:10.1186/s12885-024-12998-w

Zhang J, Yuan C, Ma X. Efficacy and safety of different drugs in patients with HER2-positive gastric cancer: network meta-analysis. *Syst Rev* 2025; 14(1). DOI:10.1186/s13643-025-02777-4

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat wpływu przerzutów do wątroby na skuteczność ICI w terapii pacjentów nowotworowych; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat strategii leczenia w raku żołądka; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat bezpieczeństwa immunochemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka/gruczołakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat terapii skojarzonych z PD-1/PD-L1 ICI w leczeniu nowotworów żołądkowo-jelitowych; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat czynników predycyjnych w ramach terapii ICI u pacjentów z nowotworami żołądkowo-jelitowymi; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków stosowanych w leczeniu raka żołądka HER2+; nie zaprezentowano informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny

## 13.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 07 sierpnia 2025 roku.

Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[all]	12 490
2	trastuzumab[mh] OR trastuzumab[all]	16 733
3	((gastric[all] OR stomach[mh] OR "esophagogastric junction"[all] OR "esophagogastric junction"[mh] OR "gastroesophageal junction"[all]) AND (cancer[all] OR neoplasm[mh])) OR stomach neoplasms[mh]	202 290
4	#1 AND #2 AND #3	83

Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab) AND [embase]/lim	52 001
2	('trastuzumab'/exp OR trastuzumab) AND [embase]/lim	57 209
3	((gastric OR 'stomach'/exp OR stomach OR 'esophagogastric junction'/exp OR 'esophagogastric junction' OR 'gastroesophageal junction'/exp OR 'gastroesophageal junction') AND ('cancer'/exp OR cancer OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm) OR 'stomach cancer'/exp OR 'stomach cancer') AND [embase]/lim	293 076
4	#1 AND #2 AND #3	786

Tabela 70. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pembrolizumab	4 066
2	trastuzumab OR [mh "trastuzumab"]	3 976
3	((gastric OR [mh "stomach"] OR "esophagogastric junction" OR [mh "esophagogastric junction"] OR "gastroesophageal junction") AND (cancer OR [mh "neoplasm"])) OR [mh "stomach neoplasms"]	12 098
4	#1 AND #2 AND #3	47

## 13.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 71. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-811.

KEYNOTE-811, NCT03615326 (publikacje <i>Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024</i> , dokument <i>EPAR Keytruda 2023</i> , doniesienia konferencyjne: <i>Janjigian 2024a, Janjigian 2024b, Rha 2025</i> )	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	Wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne zaślepienie
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1) <span style="float: right;">Klasyfikacja AOTMiT II A</span>
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe (168 ośrodków w 20 krajach Australii i Oceanii, Ameryki Płd., Ameryki Płn., Azji i Europy, w tym w Polsce) <span style="float: right;">Sponsor Merck Sharp &amp; Dohme</span>
<b>Okres obserwacji</b>	<p>Mediana okresu obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwsza analiza <i>interim</i>: 9,9 miesiąca (zakres: 0,1-19,4)<sup>1</sup>; DCO 17.06.2020 (<i>Janjigian 2021</i>)</li> <li>▪ Druga analiza <i>interim</i>: 28,4 miesiąca (IQR 19,7-34,3)<sup>2</sup>; DCO 25.05.2022 (<i>Janjigian 2023</i>)</li> <li>▪ Trzecia analiza <i>interim</i>: 38,5 miesiąca (IQR: 29,8-44,4)<sup>3</sup>; DCO 29.03.2023 (<i>Janjigian 2023</i>)</li> <li>▪ Analiza końcowa: 50,2 miesiąca (zakres: 31,1-64,4); DCO 20.03.2024 (<i>Janjigian 2024</i>).</li> </ul>
<b>1</b>	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 ( <i>efficacy population</i> ) 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];
<b>2</b>	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;
<b>3</b>	dane z podziałem na grupy leczenia: 38,4 miesiąca (QR: 29,5-44,4) w grupie PEMBRO+SoC vs 38,6 miesiąca (IQR: 30,2-44,4) w grupie PBO+SoC.
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Zaplanowano włączenie 692 pacjentów<sup>1</sup>. W oszacowaniach przyjęto następujące założenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– okres rekrutacji chorych wyniesienie 28 miesięcy, z 6-miesięcznym okresem przyspieszonego włączania,</li> <li>– rozkład wykładniczy danych dla PFS i OS,</li> <li>– mediana PFS równa 6,7 dla grupy kontrolnej z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,7,</li> <li>– mediana OS równa 13,8 dla grupy kontrolnej z rzeczywistą wartością hazardu względnego wynoszącą 0,75.</li> </ul> <p>Ogólny poziom błędu typu I dla pierwszorzędowych (PFS, OS) i kluczowego drugorzędowego (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.</p> <p>Zgodnie z protokołem, zaplanowano wykonanie trzech analiz <i>interim</i> i analizy końcowej. Wyniki każdej z analiz <i>interim</i> miało zostać ocenione przez niezależny komitet monitorujący dane (<i>Data Monitoring Committee, DMC</i>) 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, <math>\alpha=0,002</math>).</p> <p>Ocena pod kątem przeżycia (PFS, OS) została rozpoczęta na etapie drugiej analizy <i>interim</i> – zaplanowano jej wykonanie co najmniej 9 miesięcy po randomizacji ostatniego włączonego pacjenta (i po</p>

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  $\geq 1$

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

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. 9 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta	37 miesięcy	Analiza PFS i OS
Trzecia analiza <i>interim</i>	po wystąpieniu 606 zdarzeń dla PFS i upływie ok. 18 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta [kończąca analiza PFS]	46 miesięcy	Analiza PFS i OS
Analiza końcowa	po wystąpieniu 551 zgonów i upływie ok. 28 miesięcy po randomizacji ostatniego pacjenta [kończąca 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)<sup>1</sup>

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

Analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  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.

Punkty  
końcowe

**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

**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

**Eksploracyjne punkty końcowe:**

- 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<sup>^</sup>
- Ocena PFS i ORR według kryteriów iRECIST, ocena badacza<sup>#</sup>

Źródła danych: *Chung 2021, Janjigian 2023*

<sup>^</sup> punkty końcowe nieistotne dla niniejszej analizy klinicznej; brak wyników;

<sup>#</sup> 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)<sup>1</sup>, wybór spośród następujących dopuszczalnych schematów:
  - schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu<sup>2</sup> + 5-fluorouracyl i.v. w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu
  - schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 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)<sup>1</sup>, wybór spośród następujących dopuszczalnych schematów:
  - schemat FP: cisplatyna i.v. w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu<sup>2</sup> + 5-fluorouracyl i.v. w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> dziennie, podanie ciągłe w dniach 1-5 każdego cyklu

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  $\geq 1$

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

- schemat CAPOX: oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + kapecytabina p.o. w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 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:

- o przy podawaniu cisplatyny pacjenci powinni być dobrze nawodnieni,
- o 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.
- o 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)
- o dopuszczalne jest stosowanie steroidów w ramach postępowania przeciwwymiotnego, zgodnie z rekomendacjami NCCN lub lokalnymi wytycznymi; wskazane jest zachowanie ostrożności, aby zapobiec nadużywaniu steroidów
- o 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 (24 tygodnie), w tym 2 cykle leczenia skojarzonego, 2 dawki pembrolizumabu lub placebo i co najmniej 80% planowanej dawki 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:

**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  $\geq 1$

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

- 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)
- w zależności od nasilenia objawów, należy czasowo wstrzymać lub trwale przerwać stosowanie pembrolizumabu (niedozwolona jest redukcja dawki leku)
- 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
- 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  $\leq 10$  mg dziennie
- stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów powinno zostać rozpoczęte przy zmniejszeniu nasilenia AEs o podłożu immunologicznym do  $\leq 1$  stopnia, należy je prowadzić przez co najmniej 4 tygodnie
- przy wstrzymaniu pembrolizumabu, jego stosowanie może zostać wznowione po zmniejszeniu nasilenia AEs o podłożu immunologicznym do  $\leq 1$  stopnia, po prowadzonym stopniowo zmniejszaniu dawki steroidów
- 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  $\geq 1$  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 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 stosowanie 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/m<sup>2</sup> (dawka początkowa) → 100 mg/m<sup>2</sup> → 75 mg/m<sup>2</sup> → 50 mg/m<sup>2</sup>
- dopuszczalne redukcje dawki kapecytabiny: 1000 mg/m<sup>2</sup> BID (dawka początkowa) → 750 mg/m<sup>2</sup> BID → 500 mg/m<sup>2</sup> BID

**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  $\geq 1$

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

- o opóźnienie podania kolejnej dawki leków i ich wznowienie powinno być prowadzone według uznania badacza, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi i lokalnymi standardami praktyki klinicznej
- o stosowanie oksaliplatyny musi zostać zakończone w razie wystąpienia wydłużenia odstępu QT/QTc > 500 ms; konieczne jest wówczas ciągłe monitorowanie EKG w warunkach szpitalnych
- o szczegółowe modyfikacje dotyczące modyfikacji dawkowania cisplatyny i 5-fluorouracylu (redukcja dawki, przerwanie leczenia) z powodu hematologicznych i nie-hematologicznych AEs są przedstawione w protokole
- o dopuszczalne redukcje dawki cisplatyny: 80 mg/m<sup>2</sup> (dawka początkowa) → 60 mg/m<sup>2</sup> → 40 mg/m<sup>2</sup>
- o dopuszczalne redukcje dawki 5-fluorouracylu: 800 mg/m<sup>2</sup> (dawka początkowa) → 600 mg/m<sup>2</sup> → 400 mg/m<sup>2</sup>

**Modyfikacje dawkowania trastuzumabu [na podstawie protokołu]:**

- o należy zachować ostrożność przy stosowaniu trastuzumabu u pacjentów z klinicznie istotną współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową; należy przestrzegać kryteriów wyłączenia z badania
- o nie dopuszcza się modyfikacji dawki trastuzumabu
- o 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
- o pominięte dawki trastuzumabu nie powinny zostać przywrócone, leczenie powinno być kontynuowane zgodnie z zaplanowanym harmonogramem
- o w trakcie badania, wskazane jest regularne monitorowanie czynności serca, zgodnie z ustalonym harmonogramem
- o 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-bloker, diuretyki i glikozydy nasercowe, w zależności od wskazań) oraz skierować pacjenta na konsultację kardiologiczną
- o 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
- o 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
- 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 nieznanne). 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 resekcją chirurgiczną 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 uwidoczono 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:

**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)**

- cymetydyna, metronidazol i interferony mogą podwyższać poziomy 5-fluorouracylu
- 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),
- 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
- dla pacjentów leczonych oksaliplatyną: wskazane jest zachowanie ostrożności przy jednoczesnym stosowaniu oksaliplatyny i innych leków wydłużających odstęp 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:

- immunoterapia przeciwnowotworowa, chemioterapia lub leczenie biologiczne, niewymienione w protokole badania
- terapie eksperymentalne, z wyjątkiem pembrolizumabu
- 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.
- 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.
- 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 dożylnie leczenie krótkoterminowe w dawkach > 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik), przewlekła terapia zastępcza (w dawkach nieprzekraczających 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnik)
- inne stosowanie glikokortykosteroidów, z wyjątkiem następujących: stosowanie miejscowe lub do oka, podanie dostawowe, podanie wziewne (leczenie astmy lub POChP)
- dla pacjentów leczonych 5-fluorouracylem, S-1 lub kapecytabiną: briwudyna, analogi sorywudyny i inne inhibitory dehydrogenazy dihidropirymidynowej
- dla pacjentów leczonych cisplatyną: podczas terapii cisplatyną nie należy rozpoczynać stosowania fenytoiny
- 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/m<sup>2</sup> podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu + S-1 p.o. w dawce 40 mg (pacjenci z BSA < 1,25 m<sup>2</sup>), 50 mg (BSA 1,25 do < 1,5 m<sup>2</sup>) lub 60 mg (BSA ≥ 1,5 m<sup>2</sup>) podawana dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu

**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)**

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  $\geq 18$  lat w dniu podpisywania świadomej zgody, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieleczonego, miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego 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 *in situ*, ISH (lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, FISH) – ocena centralna, z wykorzystaniem 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 napromienianych mogą zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję<sup>1</sup>.
- 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,  $\geq 210$  dni po ostatniej dawce

**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  $\geq 1$

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

trastuzumabu lub  $\geq 180$  dni po ostatniej dawce chemioterapii [którykolwiek okres jest najdłuższy], konieczne jest:

- o 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)
- o zgoda na powstrzymanie się od dawstwa komórek jajowych innym osobom oraz od ich zamrażania dla własnych celów reprodukcyjnych
- o 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 powinno 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 badaniu<sup>1</sup>.

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:
  - o frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF)  $\geq 55\%$  uwidocziona 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,
  - o skorygowany odstęp QT obliczony według formuły Fridericia (QTcF) wynoszący  $\leq 470$  ms w przypadku kobiet i  $\leq 480$  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
- Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia:
  - o czynność hematologiczna: ANC  $\geq 1500/\mu\text{l}$ , PLT  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ , stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl lub  $\geq 5,6$  mmol/l
  - o czynność nerek: stężenie kreatyniny  $\leq 1,5 \times$  GGN lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny  $> 1,5 \times$  GGN: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony)  $\geq 60$  ml/min<sup>3</sup>  
U pacjentów stosujących cisplatynę lub oksaliplatynę, w celu określenia akceptowalnego stężenia kreatyniny należy odnieść się do aktualnej odpowiedniej Charakterystyki Produktu Leczniczego.
  - o czynność wątroby: bilirubina całkowita  $\leq 1,5 \times$  GGN lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym  $> 1,5 \times$  GGN: bilirubina bezpośrednia  $\leq 1 \times$  GGN; AST i ALT  $\leq 2,5 \times$  GGN lub u pacjentów z przerzutami do wątroby  $\leq 5 \times$  GGN; stężenie albumin  $\geq 2,5$  g/dl
  - o czynność układu krzepnięcia: INR lub APTT  $\leq 1,5 \times$  GGN— dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom INR/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych

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-  
tokolu]

- 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 przeżył 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 założeniu radykalnym 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 sanitarne<sup>4</sup>.
- Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.
- Słabo kontrolowana biegunka (np. wodniste stolce, niekontrolowane wypróżnienia mimo leków, nasilenie w stopniu ≥ 2 i liczba wypróżnień ≥ 5 dziennie).
- 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 dihydropyrimidynowej, 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,

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

- 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 upłynę > 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,
- Znane 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 sanitarne<sup>5</sup>.
- Znane wirusowe zapalenie wątroby typu B w historii (definiowane jako HBsAg+) lub znane 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 sanitarne<sup>6</sup>.
- 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 przeszczepienie 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).
- 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.

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

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 żołądkowo-przetykowe: 110 (31%) Żołądek: 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 żołądkowo-przetykowe: 122 (35%) Żołądek: 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.

Przeptyw chorych, pierwsza analiza <i>interim</i> DCO 17.06.2020 ( <i>Janjigian 2021</i> )	Randomizacja	Otrzymał leczenie	Zakończenie leczenia <sup>1</sup>							Ogółem	Kontynuacja terapii
			AEs	Progresja kliniczna	Rozpoczęcie kolejnej linii leczenia	Decyzja lekarza	Radiologiczna progresja	Wycofanie zgody pacjenta			
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%)	

Przeptyw chorych, druga analiza <i>interim</i> DCO 25.05.2022 ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> )	Randomizacja	Otrzymał leczenie	Zakończenie leczenia							Odstępstwo od protokołu	Ukończenie zaplanowanego leczenia
			Progresja choroby	AEs	Progresja kliniczna	CR	Decyzja lekarza	Wycofanie zgody pacjenta			
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%) <sup>4</sup>	
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%) <sup>5</sup>	
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> )	Randomizacja	Otrzymał leczenie	Zakończenie leczenia							Ogółem	Kontynuacja udziału w badaniu
			Progresja choroby	AEs	Progresja kliniczna	CR	Decyzja lekarza	Wycofanie zgody	Odstępstwo od protokołu		

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego 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)

	pacjenta										
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%) <sup>2</sup>
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%) <sup>3</sup>
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%)

#### Zakończenie leczenia

Przeływ chorych, analiza końcowa DCO 20.03.2024 (Janjigian 2024)	Rando- mizacja	Otrzy- man- ie lecze- nia	Ukoń- czenie leczenia	Pro- gresja cho- roby		CR	Decy- zja le- karza	Wycy- fan- ie zgo- dy pa- cjenta	Od- stęp- stwo od proto- kołu	Ogół- tem	Kontynu- acja	
				AEs	Pro- gresja kli- niczna							
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%)
	StD	29 (21,8%)	49 (37,4%)
	PD	5 (3,8%)	7 (5,3%)
	Nieosiągalne do oceny	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Nie oceniano	0 (0,0%)	5 (3,8%)

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)**

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 <sup>1</sup>	różnica ORR (95% CI)
Ogółem		167/264	22,7% (11,2%: 33,7%)
Wiek	<65 lat	93/156	19,2% (3,8%: 33,8%)
	$\geq 65$ 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%)
Liczba miejsc przerzutowych	0-2	94/148	18,7% (3,2%: 33,3%)
	$\geq 3$	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%)

**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  $\geq 1$

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

	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%)	

Druga analiza interim; DCO 25.05.2022: 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
---------------	--	-------------------	----------------	-----------------------

**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)**

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]

Podgrupa	pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC	
	n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI)

**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*)

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)

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

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 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, 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, mediany PFS wynosiły 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	PBO+SoC	PEMBRO+SoC vs PBO+SoC
	n/N <sup>1</sup>	n/N <sup>1</sup>	HR (95% CI)
Ogółem	253/350	261/348	0,73 (0,61; 0,87)
Wiek	< 65 lat	152/205	0,67 (0,54; 0,85)
	≥ 65 lat	101/145	0,84 (0,64; 1,10)
Płeć	Płeć żeńska	42/66	0,49 (0,32; 0,74)
	Płeć męska	211/284	0,83 (0,69; 1,01)
Rasa	Azjatycka	76/119	0,85 (0,62; 1,16)
	Inna niż azjatycka	177/231	0,69 (0,56; 0,84)
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn. i Australia	84/113	0,73 (0,54; 0,99)
	Azja	75/118	0,84 (0,61; 1,16)
	Reszta świata	94/119	0,65 (0,49; 0,87)
Status ekspresji PD-L1	CPS ≥ 1	217/298	0,71 (0,59; 0,86)
	CPS < 1	36/52	1,03 (0,65; 1,64)
Status MSI	Nie-wysoki	234/326	0,75 (0,63; 0,90)
Status sprawności według ECOG	0	101/146	0,76 (0,58; 1,00)
	1	152/204	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 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)**

	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
OS	I. zdarzeń	41 (79%)	44 (85%)	
	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:

CPS < 10:

**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)**

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

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

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)

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

- OS, analiza w podgrupach [populacja ITT]

Podgrupa	pacjenci leczeni PEMBRO+SoC lub PBO+SoC		
	n/N <sup>1</sup>	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)
	Tak	77/114	0,76 (0,48; 1,20)

**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)**

Wcześniejsza gastrektomia	Nie	478/584	0,83 (0,69; 0,99)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	460/596	0,83 (0,69; 1,00)
	FP	95/102	0,74 (0,49; 1,11)

<sup>1</sup> 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 <sup>1</sup>	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%)

**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)

Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	68 (19%)	6 (2%)	50 (14%)	1 (<1%)
Neuropatia obwodowa	59 (17%)	9 (3%)	62 (18%)	8 (2%)
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	
	Ogólne kategorie zdarzeń			
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	$\geq 3$ stopnia	bez względu na stopień	$\geq 3$ stopnia
Poszczególne AESI				
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%)

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  $\geq 1$

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

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%)
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-fluorouracyłem (FP) lub oksaliplatiną + kapecytabiną (CAPOX) oraz japońska kohorta, w której chorzy otrzymywali pembrolizumab lub placebo w skojarzeniu z trastuzumabem oraz S-1 + oksaliplatiną (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  $\geq$  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  $\geq$  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  $\geq$  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  $\geq$  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  $\geq$  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). Jakikolwiek 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 zaraportowane (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

**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  $\geq$  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*)**

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).

**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  $\geq 1$

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badania RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis skrótowych wyników, ograniczenia
[DYSKUSJA]	dyskusja
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	26
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	26
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	26
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	27
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	32
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1.....	33
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024, Janjigian 2021).....	38
Tabela 8. Źródła danych prezentujące wyniki badania KEYNOTE-811.....	39
Tabela 9. Ocena mocy w badaniu KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023).....	41
Tabela 10. Analizy prowadzone w ramach badania KEYNOTE-811 (Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024).....	43
Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu KEYNOTE-811 (Chung 2021, Janjigian 2023).....	46
Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2021, EPAR Keytruda 2023, Janjigian 2023, Janjigian 2024).....	47
Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-811 według narzędzia RoB2.....	51
Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania KEYNOTE-811 (Janjigian 2023).....	55
Tabela 15. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania KEYNOTE-811; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023).....	60
Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna badania KEYNOTE-811.....	64
Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniu KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Chung 2021, Janjigian 2021, Janjigian 2023, Janjigian 2024).....	70
Tabela 18. Leczenie otrzymane przez pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2021, Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023).....	75

Tabela 19. Kolejne linie leczenia otrzymane przez pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> ). .....	77
Tabela 20. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej; badanie KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Chung 2021, Janjigian 2023</i> ). .....	78
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023, Janjigian 2024</i> ). .....	81
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023, Janjigian 2024, EPAR Keytruda 2023</i> ). .....	83
Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1); analiza w podgrupach; druga analiza <i>interim</i> ; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> ). .....	84
Tabela 24. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza <i>interim</i> ; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> ). .....	85
Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; trzecia analiza <i>interim</i> ; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> ). .....	87
Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024, Janjigian 2024b</i> ). .....	88
Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023, Janjigian 2024, EPAR Keytruda 2023</i> ). .....	95
Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS) – prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024, Janjigian 2024b</i> ). .....	97
Tabela 29. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza <i>interim</i> ; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> ). .....	98
Tabela 30. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> ). .....	99
Tabela 31. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w pozostałych podgrupach; analiza końcowa; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> ). .....	100
Tabela 32. Odpowiedź na leczenie (ORR); populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2021</i> ). .....	108

Tabela 33. Odpowiedź na leczenie – pozostałe parametry; populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2021</i> ).....	109
Tabela 34. Odpowiedź na leczenie (ORR); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> , <i>Janjigian 2024</i> , <i>EPAR Keytruda 2023</i> ).....	110
Tabela 35. Odpowiedź na leczenie – pozostałe parametry; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1) i populacja ITT; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> , <i>Janjigian 2024</i> , <i>EPAR Keytruda 2023</i> ).....	114
Tabela 36. Odpowiedź na leczenie (ORR); populacja ogólna uwzględniona w pierwszej analizie skuteczności; analiza w podgrupach; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2021</i> ).....	116
Tabela 37. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 i EQ-5D-5L; średnia zmiana wyniku punktowego po 24 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> , <i>Janjigian 2024a</i> ).....	119
Tabela 38. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusz EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; czas do pogorszenia; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024a</i> , <i>EPAR Keytruda 2023</i> ). .....	121
Tabela 39. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EPRTC-QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; ogólna poprawa lub utrzymanie się jakości życia leczonych pacjentów; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024a</i> ).....	122
Tabela 40. Analiza Q-TWiST – średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1); badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024a</i> ).....	124
Tabela 41. Analiza Q-TWiST – względna poprawa obserwowana przy stosowaniu ocenianej interwencji względem komparatora; subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1); badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024a</i> ).....	125
Tabela 42. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> , <i>Janjigian 2024b</i> ).....	126
Tabela 43. Poszczególne TRAEs; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> ).....	129
Tabela 44. AESI – ogólne kategorie zdarzeń; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024b</i> ). .....	132
Tabela 45. AESI –poszczególne zdarzenia niepożądane; populacja ITT; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> ).....	133
Tabela 46. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: poszczególne TEAEs; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> ).....	137

Tabela 47. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: SAEs; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023). .....	144
Tabela 48. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: SAEs związane z leczeniem; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023). .....	146
Tabela 49. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – analiza w krótszym okresie obserwacji: TEAEs prowadzące do zgonu; badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (EPAR Keytruda 2023).....	148
Tabela 50. Działania niepożądane pacjentów leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu (ChPL KEYTRUDA 2025)..	153
Tabela 51. Analiza przeżycia w subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1); badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024, Janjigian 2024b). .....	181
Tabela 52. Analiza odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów bez ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS < 1); badanie KEYNOTE-811, PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, Janjigian 2024). .....	181
Tabela 53. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji uwzględnionej w pierwszej analizie skuteczności; badanie KEYNOTE-811; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC (Janjigian 2023, EPAR Keytruda 2023). .....	182
Tabela 54. Ocena ROB2 badania KEYNOTE-811.....	184
Tabela 55. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	188
Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	190
Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	190
Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	191
Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	192
Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	192
Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	192
Tabela 62. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	193
Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	193
Tabela 64. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za Niewada 2011).....	195
Tabela 65. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).....	198
Tabela 66. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).....	201
Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. ....	206

Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	215
Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	215
Tabela 70. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	215
Tabela 71. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>KEYNOTE-811</i> .....	216

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	36
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>KEYNOTE-811</i> .....	53
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ); analiza w podgrupach; druga analiza <i>interim</i> ; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> ). ....	90
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza <i>interim</i> ; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> ). ....	91
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; trzecia analiza <i>interim</i> ; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2023</i> ). ....	93
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); populacja ITT; analiza w podgrupach; analiza końcowa; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024, Janjigian 2024b</i> ). ....	95
Wykres 7. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach; druga analiza <i>interim</i> ; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>EPAR Keytruda 2023</i> ). ....	103
Wykres 8. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w pozostałych podgrupach; analiza końcowa; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> ). ....	105
Wykres 9. Przeżycie całkowite (OS); populacja ITT; analiza w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej; analiza końcowa; badanie <i>KEYNOTE-811</i> , PEMBRO+SoC vs PBO+SoC ( <i>Janjigian 2024</i> ). ....	107

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Keytruda 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: 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. Kraków 2025
- Arnold 2020** Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*. 2020 May;69(5):823-829. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320234.
- ASC 2021** American Cancer Society. What Is Stomach Cancer? Last Revised: January 22, 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.org/cancer/types/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Bray 2024** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
- ChPL Capecitabine Accord 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Accord z dnia 04.04.2025 r. – EMA/H/C/PSUSA/00000531/202404 (opublikowano na portalu EMA 05.05.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/capecitabine-accord>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- ChPL Cisplatin-Ebewe 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe z dnia 19.09.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- ChPL Fluorouracil Accord 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord z dnia 20.12.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- ChPL Herceptin 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin z dnia 29.04.2025 r. – EMA/VR/0000254616 (opublikowano na portalu EMA 06.05.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- ChPL Keytruda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 19.06.2025 r. – EMA/H/C/PSUSA/00010403/202409. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- ChPL Oxaliplatin Kabi 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi z dnia 28.06.2024 r. Dostępne online pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- Chung 2021** Chung HC, Bang YJ, S Fuchs C, Qin SK, Satoh T, Shitara K, Tabernero J, Van Cutsem E, Alsina M, Cao ZA, Lu J, Bhagia P, Shih CS, Janjigian YY. First-line pembrolizumab/placebo plus

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

- trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive advanced gastric cancer: KEYNOTE-811. *Future Oncol* 2021; 17(5):491-501. DOI:10.2217/fo-2020-0737
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- CR UK 2025** Cancer Research UK. Survival for stomach cancer. Last reviewed: 26 Feb 2025. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/survival>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.
- EMA 2025** European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab). Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- 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: 17.07.2025 r.
- 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0133-epar-assessment-report-variation_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.
- EudraVigilance 2025** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- EuroQol 2019** EQ-5D-5L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Wersja 3.0. Dostęp on-line pod adresem: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>. Data ostatniego dostępu: 17.07.2025 r.
- FDA 2025** Highlights of prescribing information KEYTRUDA® (pembrolizumab). Dostępne on-line pod adresem: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/125514s174lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125514s174lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- FDA 2025a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- Fei 2023** Fei S, Lu Y, Chen J, Qi J, Wu W, Wang B, Han Y, Wang K, Han X, Zhou H, Wang J, Chen J. Efficacy of PD-1 Inhibitors in First-Line Treatment for Advanced Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer by Subgroups: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chemotherapy* 2023; 68(4):197-209. DOI:10.1159/000531457.
- Heer 2020** Heer EV, Harper AS, Sung H, Jemal A, Fidler-Benaoudia MM. Emerging cancer incidence trends in Canada: The growing burden of young adult cancers. *Cancer.* 2020 Oct 15;126(20):4553-4562. doi: 10.1002/cncr.33050.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

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  $\geq$  1

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- 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, Tabertero 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, Tabertero 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, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabertero 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 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 2024b** Janjigian YY, Bang Y-J, Fuchs CS, Qin S, Satoh T, Shitara K, Tabertero J, Van Cutsem E, Alexander Cao Z, Chen X, Kang SP, Shih C-S, Chung HC. KEYNOTE-811 pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer (mG/GEJC): A double-blind, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *J Clin Oncol* 2019; 37. DOI:10.1200/jco.2019.37.15\_suppl.tps4146
- Jørgensen 2012** Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a Prognostic Marker in Gastric Cancer - A Systematic Analysis of Data from the Literature. *J Cancer*. 2012;3:137-44. doi: 10.7150/jca.4090.
- Leone 2024** Leone AG, Mai AS, Fong KY, Yap DWT, Kato K, Smyth E, Moehler M, Seong JTC, Sundar R, Zhao JJ, Pietrantonio F. Immune checkpoint inhibitors in advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a series of patient-level meta-analyses in different programmed death-ligand 1 subgroups. *ESMO Open* 2024; 9(11). DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103962
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264-269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCI 2023** NCI. Stomach Cancer Survival Rates and Prognosis. Updated: May 31, 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.cancer.gov/types/stomach/survival>  
Data ostatniego dostępu: 15.05.2025 r.

- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Rha 2025** Rha SY, Revil C, Valderrama A, Wang L, Andre M, McCarthy G, Young K. Q-TWIST analysis of pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for patients with metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (G/ GEJ) adenocarcinoma in the KEYNOTE-811 trial. *J Clin Oncol* 2025; 43. DOI:10.1200/JCO.2025.43.4\_suppl.354
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sodergren 2024** Sodergren SC, Hurley-Wallace V, Vassiliou V, et al. Revisiting the use of the EORTC QLQ-STO22 to assess health-related quality of life of patients with gastric cancer: incorporating updated treatment options and cross-cultural perspectives. *Gastric Cancer* 2024;27:722–734.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Sung 2021** Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- URPL 2025** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%20stwa-0?page=14%20>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <https://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).