

Analiza Kliniczna

KEYTRUDA® (pembrolizumab)

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

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[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 29 sierpnia 2025 r.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	13
ANALIZA KLINICZNA	28
1 Cel opracowania.....	29
2 Metodyka	29
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	29
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	30
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	33
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	34
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	35
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	35
2.2 Ocena bezpieczeństwa	36
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	36
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	36
2.5 Analiza statystyczna	37
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	39
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	49
5 Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia + placebo – metaanaliza badań z randomizacją KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062	53
5.1 Opis metodyki włączonych badań	53
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	69
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	69
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	77
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	85
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	93
5.3.1 Zużycie leków	99
5.3.2 Kolejne linie leczenia	99

5.4	Skuteczność kliniczna.....	102
5.4.1	Przeżycie całkowite (OS)	107
5.4.1.1	Analiza pacjentów z CPS ≥ 1	108
5.4.1.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS	111
5.4.1.3	Analiza w pozostałych podgrupach	115
5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	118
5.4.2.1	Analiza pacjentów z CPS ≥ 1	118
5.4.2.2	Analizy dodatkowe	123
5.4.2.3	Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS	124
5.4.2.4	Analiza w pozostałych podgrupach	128
5.4.3	Odpowiedź na leczenie	128
5.4.3.1	Analiza pacjentów z CPS ≥ 1	129
5.4.3.2	Analizy dodatkowe	134
5.4.3.3	Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS	135
5.4.3.4	Analiza w pozostałych podgrupach	138
5.4.4	HRQoL	139
5.4.4.1	Analiza pacjentów z CPS ≥ 1	139
5.4.5	Q-TWiST	141
5.4.5.1	Analiza pacjentów z CPS ≥ 1	141
5.4.5.2	Analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyniku CPS.....	144
5.5	Bezpieczeństwo	145
5.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych.....	146
5.5.2	TEAEs.....	152
5.5.3	TRAEs	161
5.5.4	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem	175
6	Badanie bez randomizacji KEYNOTE-059 – PEMBRO + CTH	182
6.1	Opis metodyki włączonych badań	182
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	184
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	184
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	185
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	186

6.4	Skuteczność kliniczna.....	187
6.5	Bezpieczeństwo	188
7	Pembrolizumab + chemioterapia vs niwolumab + chemioterapia – porównanie pośrednie	195
7.1	Metodyka porównania pośredniego, oceniane punkty końcowe i zakres analiz	195
7.2	Ocena heterogeniczności badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim	197
7.2.1	Metodyka	197
7.2.2	Populacja.....	201
7.2.2.1	Kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań	201
7.2.2.2	Charakterystyka populacji uwzględnionej w badaniach	204
7.2.3	Interwencje	206
7.3	Skuteczność kliniczna.....	209
7.3.1	Przeżycie całkowite (OS).....	209
7.3.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	210
7.3.3	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR).....	211
7.4	Bezpieczeństwo	212
7.4.1	Jakiegokolwiek AEs związane z leczeniem (TRAEs) w stopniu ≥ 3	212
7.4.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs) związane z leczeniem	213
7.4.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do zakończenia leczenia	214
7.4.4	Nudności	215
7.4.5	Biegunka.....	217
7.4.6	Niedokrwistość.....	219
7.4.7	Neuropatia obwodowa.....	221
7.4.8	Zmęczenie	223
7.4.9	Wymioty.....	225
7.4.10	Zmniejszenie liczby płytek krwi	227
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	230
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	240
10	Badania w toku	243
12	Wyniki	245
13	Dyskusja	261
14	Ograniczenia	264

15	Wnioski końcowe	269
16	Załączniki.....	271
16.1	Dodatkowe dane: metaanaliza badań <i>KEYNOTE-859</i> i <i>KEYNOTE-062</i>	271
16.1.1	Ocena skuteczności klinicznej	271
16.1.2	Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	273
16.1.3	Ocena bezpieczeństwa: TRAEs dowolnego stopnia nasilenia	281
16.1.4	Ocena bezpieczeństwa: TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia	308
16.1.5	Ocena bezpieczeństwa: AEs o podłożu immunologicznym	329
16.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	347
16.2.1	<i>KEYNOTE-859</i>	347
16.2.2	<i>KEYNOTE-062</i>	355
16.2.3	<i>CheckMate-649</i>	366
16.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie	369
16.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	369
16.3.2	Skala Jadad	374
16.3.3	Skala NICE	374
16.3.4	Skala NOS	375
16.3.5	Skala AMSTAR 2	380
16.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	387
16.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	390
16.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia	392
16.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	401
16.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	403
16.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	408
16.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	410
16.10.1	<i>KEYNOTE-859</i>	410
16.10.2	<i>KEYNOTE-062</i>	429
16.10.3	<i>KEYNOTE-059</i>	441

16.10.4	CheckMate-649	449
Wkład autorów w opracowanie raportu		470
Spis Tabel		471
Spis Wykresów		477
Piśmiennictwo		488

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 zaślepiona 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	Oksaliplatyna i.v. w dawce 130 mg/m ² podawana co 3 tygodnie w 1. dniu każdego cyklu ³ + kapecytyna p.o. w dawce 1000 mg/m ² 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	Chemioterapia
DCO	Data odcięcia danych
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DPD	Dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (z ang. <i>Dihydropyrimidine Dehydrogenase</i>)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
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, γ-Glutamylotranspeptydaza, gamma-glutamylotranspeptydaza, γ-glutamylotransferaza, GGT, γ-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 (z ang. <i>Least Squares Method</i>)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
mRNA	Informacyjny RNA
MSI	Metoda Spektrometrii Mas
MUGA	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>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuc
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	niwolumab
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PBO	Placebo
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

per	Percentyl
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe oraz rodzaj badania (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i>)
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>)
TTD	Czas do pogorszenia objawów choroby (z ang. <i>Time to Deterioration</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (z ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VEGFR	Receptor czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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 (przeglądów 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 przełykowo-żołądkowego;
 - udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*) ≥ 1 ;
 - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji 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 ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** –

- standardowa chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo);
- niwolumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny [w przypadku chorych z CPS ≥ 5];
- **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*):**
 - skuteczność: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź kliniczna (ORR);
 - jakość życia;
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*)** – Pembrolizumab: 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. Niwolumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, 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 6 przeglądów systematycznych: *Cai 2025, Deng 2025, Guo 2022, Mansoor 2025, Zhang 2025* i *Zhang 2025a*. Większość z nich skupiała się na ocenie skojarzenia inhibitorów PD-1 z chemioterapią w terapii pierwszej linii leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego, natomiast opracowanie *Cai 2025* oceniało różne rodzaje terapii, a badanie *Mansoor 2025* skupiało się konkretnie na ocenie pembrolizumabu. We wszystkich zaprezentowano dane w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 . W przeglądach, w których wzięto pod uwagę tylko badanie *KEYNOTE-062* nie odnotowano istotnych różnic między immunochemioterapią z udziałem pembrolizumabu w porównaniu do samej chemioterapii pod względem oceny OS, PFS, ORR, jak i AEs w 3 stopniu nasilenia. Z kolei w opracowaniach, w których wykonano metaanalizę (klasyczną lub sieciową) badań *KEYNOTE-062* i *KEYNOTE-859* istotne różnice na korzyść terapii z udziałem pembrolizumabu wykazano zarówno dla oceny przeżycia całkowitego, jak i przeżycia bez progresji choroby – w opracowaniu *Deng 2025* wyniki

metaanalizy sieciowej dla OS wykazały HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,001$, a dla PFS HR = 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85), $p < 0,001$, w badaniu *Mansoor 2025* HR dla OS w ramach metaanalizy klasycznej wyniósł 0,77 (95% CI: 0,68; 0,89), a w przeglądzie *Zhang 2025* HR dla OS na podstawie metaanalizy sieciowej wyniósł 0,78 (95% CI: 0,70; 0,86). Dodatkowo w przeglądzie systematycznym *Zhang 2025a* nie stwierdzono istotnych różnic między Pembro+CTH, a Nivo+CTH pod względem średniej różnicy median w analizie OS i PFS w podgrupie chorych z CPS ≥ 5 .

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.

Ponadto w niniejszym opisie zdecydowano się również wymienić takie przeglądy systematyczne, w których podano jedynie wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 w postaci CPS ≥ 1 z pojedynczych badań, a mianowicie *KEYNOTE-062* i *KEYNOTE-859*. Takich opracowań było 20: *Beshr 2024*, *Chang 2022*, *da Silva 2021*, *Fan 2023*, *Fei 2023*, *Kamposioras 2021*, *Leone 2024*, *Li 2024*, *Liu 2022*, *Liu 2023*, *Noori 2022*, *Piao 2025*, *Pu 2025*, *Shaibu 2024*, *Theophilus 2024*, *Wan 2024*, *Wang 2024*, *Yue 2024*, *Zhang 2024* i *Zhang 2024a*. Nie opisano ich szczegółowo, natomiast ogółem wskazano w nich, że w badaniu *KEYNOTE-062* nie odnotowano znamiennych różnic między pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w odniesieniu do samej CTH pod względem oceny przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji, natomiast częstość uzyskiwania odpowiedzi była istotnie większa podczas terapii

pembrolizumabem, a w przypadku oceny większości zdarzeń niepożądanych różnice między wymienionymi grupami nie były znamienne, choć dla niektórych zdarzeń w 3-4. stopniu nasilenia stwierdzono ich znamienne mniejszy odsetek podczas terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu. Z kolei w przeglądach, w których opisywano próbę *KEYNOTE-859* wykazano, że skojarzenie pembrolizumabu, i chemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii znamienne wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Stwierdzono także istotnie większy odsetek odpowiedzi podczas terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu.

Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia + placebo – metaanaliza badań z randomizacją KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062

Badania *KEYNOTE-859* (NCT03675737) i *KEYNOTE-062* (NCT02494583) to próby z randomizacją klinicznymi III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w porównaniu z samą chemioterapią standardową.

Populację docelową stanowią pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Jednak, do badania *KEYNOTE-859* włączano zarówno chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1. Wymagano jedynie, aby przed randomizacją wynik CPS, określający poziom ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacji: CPS: <1 vs ≥ 1). Niemniej, autorzy

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

zaplanowali wykonanie analizy skuteczności dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 i dla najważniejszych punktów końcowych wyodrębniono wyniki dla tej grupy chorych. Do próby *KEYNOTE-062* natomiast kwalifikowano wyłącznie pacjentów z CPS ≥ 1 i w tym przypadku populacja ogólna badania była w pełni zgodna z populacją docelową niniejszej analizy, pod względem ekspresji PD-L1. W analizie własnej, prezentowano wyniki obu badań odnoszące się do pacjentów z CPS ≥ 1 i ich podgrup. Liczebność grup uwzględnionych w ocenie wyniosła:

- 618 chorych z grupy PEMBRO+CTH vs 617 chorych z grupy PBO+CTH, z badania KEYOTE-859,
- 257 osób z grupy interwencji vs 250 pacjentów z grupy kontrolnej, z próby *KEYNOTE-062*.

W dostępnych źródłach odnaleziono wyniki trzech analiz badania *KEYNOTE-859*:

- analiza zaplanowana jako analiza *interim* dla OS, opisana w publikacji głównej *Rha 2023a* (mediana obserwacji 31,0 miesiąca; DCO 03.10.202); ze względu na fakt, że już w tej analizie wykazano istotną przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad komparatorem (PBO+CTH) w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, odstąpiono od testowania hipotez w kolejnych analizach,
- analiza uaktualniona o dodatkowe 11 miesięcy obserwacji (mediana obserwacji 41,6 miesiąca; DCO 22.08.2023),
- analiza uaktualniona, uwzględniająca łącznie około 4,5 roku obserwacji (mediana obserwacji 54,8 miesiąca; DCO 27.09.2024).

Natomiast, ze strony próby *KEYNOTE-062* dostępne były wyniki następujących analiz:

- analiza końcowa, opisana w publikacji głównej *Shitara 2020* (mediana obserwacji 29,4 miesiąca; DCO 26.03.2019),
- analiza uaktualniona, uwzględniająca dodatkowe 25 miesięcy obserwacji ((mediana obserwacji 54,3 miesiąca; DCO 19.04.2021).

Tam, gdzie było to możliwe, obok przedstawienia danych pierwotnych z analizowanych badań, prezentowano wyniki metaanaliz opierających się na wynikach prób *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. Biorąc pod uwagę cel i charakterystykę prowadzonych analiz oraz czas obserwacji leczonych pacjentów, w metaanalizach uwzględniano wyniki analiz, opisanych w publikacjach głównych dla każdej z prób (około 30-miesięczna mediana obserwacji) albo analizy, uwzględniające najdłuższe dostępne okresy obserwacji (z medianą obserwacji wynoszącą około 54 miesięcy).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu *KEYNOTE-859*, wyniki wszystkich wykonanych analiz wskazywały na istotne wydłużenie OS u pacjentów leczonych PEMBRO+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej; kolejno HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84), $p < 0,0001$ dla analizy głównej, HR = 0,75 (95% CI: 0,66; 0,85) dla analizy zaktualizowanej, wykonanej przy medianie obserwacji równej 41,6 miesiąca oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,66; 0,84) dla analizy uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji. W badaniu *KEYNOTE-062* natomiast odnotowano, że mediana OS była dłuższa w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej (12,5 vs 11,1 miesiąca), jednak zarówno w analizie końcowej, jak i w

analizie uaktualnionej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji, różnice między grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, odpowiednio: HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p = 0,05$ oraz HR = 0,85 (95% CI: 0,71; 1,02). Było to jednak badanie o ograniczonej mocy statystycznej, co znacznie utrudniało możliwości wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki wykonanych metaanaliz, opierających się na danych pochodzących z badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii PEMBRO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego leczonych pacjentów, co zaobserwowano w obu wykonanych wariantach analiz, zarówno przy uwzględnieniu danych pochodzących z analiz głównych, jak i analiz dotyczących najdłuższych okresów obserwacji; kolejno: HR = 0,77 (95% CI: 0,69; 0,86), $p < 0,0001$ oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,0001$.

Ponadto, w ramach analizy OS odnotowano następujące wyniki:

- wśród pacjentów z CPS ≥ 1 leczonych PEMBRO+CTH prawdopodobieństwo przeżycia w czasie było o kilka punktów procentowych wyższe w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859: 12-mies. OS: 52% vs 46%, 24-mies. OS na 30% vs 18%, próba KEYNOTE-062: 12-mies. OS: 52,9% vs 45,6%, 24-mies.: 24,5% vs 18,8%,
- w badaniu KEYNOTE-859, w podgrupach wyróżnionych w zależności od wartości CPS wyniki były spójne z analizą główną i w większości podgrup odnotowano istotną statystycznie

przewagę terapii PEMBRO+CTH nad kontrolą w zakresie OS,

- w badaniu KEYNOTE-062, wśród pacjentów z CPS ≥ 10 albo CPS 1-9 wyniki były spójne z analizą główną, ale podobnie jak w populacji ogólnej nie przekroczyły progu znamienności statystycznej,
- w próbie KEYNOTE-859 w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych wyniki były spójne z analizą główną i w prawie wszystkich, podobnie jak w całej analizowanej populacji, obserwowano istotną przewagę PEMBRO+CTH w nad kontrolą w odniesieniu do OS,
- w badaniu KEYNOTE-062, w zakresie analizy OS w podgrupach wyróżnionych względem wybranych cech demograficznych i klinicznych spójnie obserwowano przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą lub brak różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego (OS).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W badaniu KEYNOTE-859, wśród pacjentów z CPS ≥ 1 odnotowano istotną przewagę PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w zakresie PFS; HR = 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), $p < 0,0001$ dla analizy głównej, HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,83) dla analizy uaktualnionej (DCO 22.08.2023) oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82) dla analizy uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji (DCO 27.09.2024). Natomiast, w badaniu KEYNOTE-062 w obu wykonanych analizach nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad kontrolą, kolejno: HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,02), $p = 0,04$ dla analizy końcowej oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01) dla analizy uaktualnionej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji. Było to badanie o ograniczonej

mocy statystycznej, co znacznie utrudniało możliwości wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

W metaanalizach, uwzględniających dane pochodzące z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono istotnie wyższą skuteczność terapii PEMBRO+CTH w porównaniu do kontroli w zakresie PFS, wyniki obu wariantów analiz były spójne; HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu w obliczeniach danych pochodzących z analiz głównych obu badań oraz HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu danych dotyczących najdłuższych okresów obserwacji.

Odpowiedź na leczenie. W analizach głównych dla ocenianych prób, odsetki ORR były wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; odpowiednio 52% vs 43% w badaniu *KEYNOTE-859* oraz 48,6% vs 37,2% w próbie *KEYNOTE-062*. Stwierdzono, że leczenie PEMBRO+CTH było związane ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR niż kontrola; zarówno przy uwzględnieniu w ocenie wyników pojedynczych prób: RR = 1,22 (95% CI: 1,09; 1,38), $p = 0,0009$, NNT = 11 w badaniu *KEYNOTE-859*, RR = 1,31 (95% CI: 1,07; 1,60), $p = 0,0101$, NNT = 9 w próbie *KEYNOTE-062*, jak i w metaanalizie obu badań: RR = 1,24 (95% CI: 1,12; 1,38), $p < 0,0001$, NNT = 10. Przy uwzględnieniu w ocenie poszczególnych składowych ORR odnotowano, że prawdopodobieństwo uzyskania CR albo PR również było wyższe wśród chorych leczonych PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej.

W uaktualnionych analizach dla badania *KEYNOTE-859*, odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymywały się na zbliżonym poziomie, nadal obserwowano istotne statystycznie, około 1,2 razy wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia

odpowiedzi na leczenie w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie PBO+CTH.

Wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-859* mediana DoR wyniosła 8,3 miesiąca dla grupy PEMBRO+CTH oraz 5,6 miesiąca dla grupy PBO+CTH, a 24-miesięczne DoR odpowiednio 30,0% vs 11,1%. Natomiast, w badaniu *KEYNOTE-062* mediany DoR wyniosły 6,8 miesiąca dla obu porównywanych grup chorych, a 12-miesięczne DoR: 34% dla grupy interwencji oraz 20% dla grupy kontrolnej.

HRQoL. W badaniu *KEYNOTE-062*, w analizie HRQoL prowadzonej w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22, po 18 tygodniach od rozpoczęcia terapii PEMBRO+CTH lub PBO+CTH odnotowano następujące wyniki:

- ogólna jakość życia pacjentów leczonych PEMBRO+CTH utrzymywała się na poziomie zbliżonym do wyjściowego (LSM = -0,09 pkt. [95% CI: -3,36; 3,19]), natomiast wśród pacjentów włączonych do grupy kontrolnej odnotowano niewielką poprawę w tym zakresie (LSM = -2,07 pkt. [95% CI: -5,43; 1,29]; nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy PEMBRO+CTH i PBO+CTH w zakresie wpływu na ogólną jakość życia leczonych pacjentów; różnica = 1,98 pkt. (95% CI: -2,34; 6,31).
- w obu analizowanych grupach chorych stwierdzono poprawę w zakresie średniego nasilenia bólu; w grupie PEMBRO+CTH LSM = -10,12 pkt. (95% CI: -13,08; -7,17), w grupie kontrolnej: LSM = -3,56 pkt. (95% CI: -6,61; -0,51); obserwowana poprawa w zakresie natężenia bólu była wyraźnie większa w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie

kontrolnej; różnica = -6,56 pkt. (95% CI: -10,5; -2,58).

Analiza Q-TWiST. W analizie uwzględniającej maksymalnie 56 miesięcy obserwacji, stwierdzono, że czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST) był istotnie dłuższy w grupie leczonej PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej, różnica wyniosła 3,98 mies. (95% CI: 2,60; 5,43) albo 3,50 mies. (95% CI: 2,02; 4,88), w zależności od parametrów przyjętych w analizie. W obu wykonanych analizach, przekładało się to na wyraźne, klinicznie istotne wydłużenie Q-TWiST, dla grupy PEMBRO+CTH, względem grupy kontrolnej. względna różnica na korzyść ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) wyniosła 25,34% (95% CI: 16,04; 26,26) lub 22,27% (95% CI: 12,65; 32,52).

Bezpieczeństwo

Zarówno w badaniu KEYNOTE-859, jak i próbie KEYNOTE-062, zaplanowano wykonanie analiz bezpieczeństwa wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Jako że do badania KEYNOTE-062 kwalifikowano wyłącznie pacjentów z CPS ≥ 1 , w tym przypadku populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa była w pełni zgodna z poszukiwaną populacją. Natomiast, w badaniu KEYNOTE-859 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono populację niewyselekcjonowaną pod względem statusu ekspresji PD-L1 i nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 . Jednak, biorąc pod uwagę ograniczenia w dostępności danych, ze strony badania KEYNOTE-859, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa dla całej populacji leczonej, mieszanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, co stanowiło jedyną możliwość wykorzystania danych

dotyczących bezpieczeństwa z tej próby. Należy zaznaczyć, że większość badanej populacji KEYNOTE-859 stanowili pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS ≥ 1 (około 78%). Ostatecznie, liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła:

- badanie KEYNOTE-859: 785 pacjentów leczonych PEMBRO+CTH vs 787 chorych leczonych PBO+CTH,
- badanie KEYNOTE-062: 250 chorych z grupy interwencji vs 244 pacjentów z grupy kontrolnej.

Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano danych dotyczących bezpieczeństwa dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Jednak, ze względu na fakt, że wyniki najbardziej aktualnych analiz były dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych, dostępność danych dla tych analiz była ograniczona. W związku z tym, za wyjątkiem ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, większość prezentowanych poniżej danych pochodzi z publikacji głównych.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę metaanalizy, które przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, dla najdłuższych okresów obserwacji, stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, RR = 1,01 (95% CI: 0,99; 1,02), $p = 0,3853$. Dla większości pozostałych kategorii AEs, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej:

- TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; RR = 1,07 (95% CI: 1,02; 1,12), $p = 0,0072$, NNH = 17,

- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,32 (95% CI: 1,15; 1,51), p = 0,0001, NNH = 13,
- TRAEs, dowolnego stopnia nasilenia; RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05), p = 0,0360, NNH = 47,
- TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; RR = 1,13 (95% CI: 1,05; 1,21), p = 0,0010, NNH = 15,
- TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,37 (95% CI: 1,17; 1,61), p < 0,0001, NNH = 14.

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, RR = 1,15 (95% CI: 0,85; 1,56), p = 0,3649 dla TEAEs prowadzących do zgonu oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,34; 1,37), p = 0,2831 dla TRAEs prowadzących do zgonu.

Ponadto, wśród pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-859, leczonych PEMBRO+CTH zaobserwowano istotnie wyższe ryzyko występowania dowolnych AE o podłożu immunologicznym oraz AE o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia, w porównaniu do grupy kontrolnej, kolejno: RR = 2,33 (95% CI: 1,90; 2,85), p < 0,0001, NNH = 6 oraz RR = 3,08 (95% CI: 1,70; 5,58), p = 0,0002, NNH = 28. Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania AE o podłożu immunologicznym w ≥ 3 stopniu nasilenia albo takich zdarzeń, prowadzących do zgonu.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji głównej dla badania KEYNOTE-859 wskazywała ponadto na istotnie częstsze występowanie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz SAEs, uznanych za związane z leczeniem wśród pacjentów

leczonych PEMBRO+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej; odpowiednio RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,26), p = 0,0425, NNH = 20 oraz RR = 1,26 (95% CI: 1,04; 1,53), p = 0,0178, NNH = 21. Ponadto, w grupie interwencji znamienne częściej niż w grupie kontrolnej występowały:

- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,26 (95% CI: 1,08; 1,47), p = 0,0031, NNH = 15,
- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,76), p = 0,0233, NNH = 26,
- TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku; RR = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,42), p = 0,0226, NNH = 20,
- TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,31 (95% CI: 1,09; 1,58), p = 0,0033, NNH = 16,
- TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO; RR = 1,70 (95% CI: 1,17; 2,49), p = 0,0057, NNH = 28,
- TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku; RR = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48), p = 0,0313, NNH = 23,
- TRAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia (dowolnym lekiem); RR = 1,17 (95% CI: 1,08; 1,27), p = 0,0001, NNH = 11,
- SAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku; RR = 1,32 (95% CI: 1,00; 1,74), p = 0,0482, NNH = 32,
- ciężkie (*serious*) TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku; RR = 1,60 (95% CI: 1,06; 2,42), p = 0,0241, NNH = 38,

- ciężkie (*serious*) TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO; RR = 1,66 (95% CI: 1,06; 2,60), p = 0,0275, NNH = 42.

TEAEs. W badaniu *KEYNOTE-859* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH w zakresie ryzyka występowania jakichkolwiek TEAEs. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia) należały: nudności, niedokrwistość, biegunka i wymioty. Spośród wymienionych AEs, niedokrwistość i wymioty występowały statystycznie częściej wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; odpowiednio: RR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,31), p = 0,0240, NNH = 18 oraz RR = 1,26 (95% CI: 1,08; 1,47), p = 0,0028, NNH = 15. Natomiast ryzyko wystąpienia nudności oraz biegunki było porównywalne dla obu grup chorych; kolejno: RR = 1,00 (95% CI: 0,90; 1,12), p = 0,9626 oraz RR = 1,11 (95% CI: 0,96; 1,27), p = 0,1558. Spośród pozostałych zdarzeń uwzględnionych w ocenie, istotnie częściej w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie PBO+CTH występowały jeszcze:

- zwiększenie aktywności AST; RR = 1,35 (95% CI: 1,10; 1,64), p = 0,0032, NNH = 17,
- zwiększenie aktywności ALT; RR = 1,38 (95% CI: 1,08; 1,76), p = 0,0098, NNH = 22,
- hipoalbuminemia; RR = 1,39 (95% CI: 1,11; 1,75), p = 0,0049, NNH = 20,
- niedoczynność tarczycy; RR = 3,54 (95% CI: 2,45; 5,11), p < 0,0001, NNH = 10,
- hipokaliemia; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,75), p = 0,0239, NNH = 26,
- podwyższone stężenie bilirubiny w krwi; RR = 1,50 (95% CI: 1,13; 1,99), p = 0,0054, NNH = 23,

- gorączka; RR = 1,51 (95% CI: 1,10; 2,07), p = 0,0098, NNH = 27,
- wysypka; RR = 1,80 (95% CI: 1,24; 2,62), p = 0,0020, NNH = 25,
- świąd; RR = 3,10 (95% CI: 1,92; 5,02), p < 0,0001, NNH = 18,
- zakażenia dróg moczowych. RR = 1,82 (95% CI: 1,09; 3,04), p = 0,0212, NNH = 44.

Nie odnotowano statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku występowania pozostałych TEAEs, w dowolnym stopniu nasilenia.

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, stwierdzono, że w grupie interwencji statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały dowolne TEAEs (RR = 1,08 [95% CI: 1,02; 1,15], p = 0,0123, NNH = 18), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 2,76 [95% CI: 1,23; 6,16], p = 0,0133, NNH = 56), hipokaliemia (RR = 1,62 [95% CI: 1,04; 2,50], p = 0,0311, NNH = 42), zapalenie płuc (*pneumonia*) (RR = 2,01 [95% CI: 1,04; 3,87], p = 0,0384, NNH = 61), zapalenie okrężnicy (RR = 4,01 [95% CI: 1,35; 11,94], p = 0,0126, NNH = 66) i zwiększenie aktywności GGTP (RR = 3,26 [95% CI: 1,07; 9,95], p = 0,0381, NNH = 88). Natomiast, ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej było statystycznie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej (RR = 0,39 [95% CI: 0,19; 0,79], p = 0,0097, NNT = 50). Dla większości ocenianych TEAEs ≥ 3 stopnia, nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH) w zakresie ryzyka ich występowania.

TRAEs. Biorąc pod uwagę metaanalizy, przeprowadzone z wykorzystaniem danych pochodzących z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono, że ryzyko występowania

jakichkolwiek TRAEs było nieco wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Zarówno w grupie PEMBRO+CTH, jak i w grupie PBO+CTH do najczęstszych poszczególnych TRAEs należały nudności, biegunka i niedokrwistość. Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami: RR = 1,05 (95% CI: 0,95; 1,15), $p = 0,3365$ dla nudności, RR = 1,14 (95% CI: 0,99; 1,30), $p = 0,0640$ dla biegunki oraz RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,29), $p = 0,0585$ dla niedokrwistości. Spośród pozostałych zdarzeń, w grupie PEMBRO+CTH istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały: zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 1,20 [95% CI: 1,02; 1,41], $p = 0,0286$, NNH = 25), zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 1,18 [95% CI: 1,00; 1,38], $p = 0,0493$, NNH = 28), niedoczynność tarczycy (RR = 3,40 [95% CI: 2,41; 4,81], $p < 0,0001$, NNH = 12), wysypka (RR = 2,12 [95% CI: 1,46; 3,07], $p = 0,0001$, NNH = 24), świąd (RR = 2,49 [95% CI: 1,59; 3,89], $p = 0,0001$, NNH = 27). Jednak, większość ocenianych zdarzeń występowała z porównywalną częstością w obu grupach chorych.

Przy uwzględnieniu TRAEs, dla których były dostępne wyniki tylko z pojedynczych badań, odnotowano, że w grupie PEMBRO+CTH istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały odchylenia takie jak, zwiększenie aktywności AST (RR = 1,37 [95% CI: 1,08; 1,73], $p = 0,0094$, NNH = 22) lub ALT (RR = 1,53 [95% CI: 1,15; 2,05], $p = 0,0038$, NNH = 22) oraz podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi (RR = 1,53 [95% CI: 1,09; 2,15], $p = 0,0134$, NNH = 29), a także gorączka (RR = 2,21 [95% CI: 1,21; 4,03], $p = 0,0100$, NNH = 44). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pozostałych zdarzeń.

Biorąc pod uwagę metaanalizy, przeprowadzone z wykorzystaniem danych z badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 1,13 (95% CI: 1,05; 1,21), $p = 0,0008$, NNH = 14. Jednak przy uwzględnieniu częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, w większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, a odsetki pacjentów ze zdarzeniem wynosiły od kilku do kilkunastu procent. Jedyne istotne statystycznie różnice dotyczyły zmniejszenia liczby płytek krwi (RR = 1,66 [95% CI: 1,12; 2,45], $p = 0,0115$, NNH = 42), leukopenii (RR = 4,94 [95% CI: 1,09; 22,48], $p = 0,0389$, NNH = 131) i obwodowej neuropatii czuciowej (RR = 3,00 [95% CI: 1,39; 6,49], $p = 0,0053$, NNH = 61).

Przy uwzględnieniu zdarzeń, dla których dostępne były tylko wyniki pojedynczych badań, zaobserwowano ponadto, że w grupie badanej ryzyko występowania zapalenia okrężnicy (RR = 4,01 [95% CI: 1,35; 11,94], $p = 0,0126$, NNH = 66) i zmniejszenia liczby limfocytów (RR = 5,01 [95% CI: 1,10; 22,80], $p = 0,0370$, NNH = 99) było statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, a ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń było porównywalne w obu grupach chorych.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem. Zgodnie z oczekiwaniami, AE o podłożu immunologicznym, występowały istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR = 2,96 (95% CI: 2,37; 3,69), $p < 0,0001$, NNH = 6. Przy uwzględnieniu w ocenie poszczególnych rodzajów zdarzeń odnotowano ponadto, że w grupie PEMBRO+CTH statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały niedoczynność

(RR = 3,38 [95% CI: 2,44; 4,67], $p < 0,0001$, NNH = 10) albo nadczynność tarczycy (RR = 4,11 [95% CI: 2,28; 7,40], $p < 0,0001$, NNH = 25), zapalenie okrężnicy (RR = 2,33 [95% CI: 1,28; 4,24], $p = 0,0057$, NNH = 52), nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) (RR = 4,12 [95% CI: 1,91; 8,87], $p = 0,0003$, NNH = 42), zapalenie tarczycy (RR = 7,63 [95% CI: 1,40; 41,68], $p = 0,0190$, NNH = 104), niewydolność kory nadnerczy (RR = 5,96 [95% CI: 1,34; 26,49], $p = 0,0190$, NNH = 104) i poważne reakcje skórne (RR = 9,93 [95% CI: 2,33; 42,26], $p = 0,0019$, NNH = 58). Natomiast, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki czy cukrzyca typu 1 występowały z podobną częstością w obu grupach chorych. Ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH); RR = 1,15 (95% CI: 0,76; 1,74).

Ryzyko występowania dowolnych AEs o podłożu immunologicznym, ≥ 3 stopnia nasilenia było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 4,46 (95% CI: 2,65; 7,49), $p < 0,0001$, NNH = 18. Natomiast, przy uwzględnieniu poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych, istotne statystycznie różnice dotyczyły jedynie występowania zapalenia okrężnicy (RR = 4,76 [95% CI: 1,63; 13,93], $p = 0,0044$, NNH = 53) i poważnych reakcji skórnych (RR = 12,03 [95% CI: 1,57; 92,30], $p = 0,0167$, NNH = 72). Częstość występowania pozostałych AEs nie różniła się znamiennej pomiędzy grupami, a odsetki pacjentów ze zdarzeniem były niskie zarówno w grupie PEMBRO+CTH, jak i w grupie kontrolnej.

Badanie bez randomizacji KEYNOTE-059 – PEMBRO + CTH

Badanie KEYNOTE-059 (NCT02335411) to prospektywne, międzynarodowe badanie kliniczne bez randomizacji oceniające terapię pembrolizumabem w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO + CTH) u chorych na raka żołądka (GC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), w pierwszej linii leczenia. Badanie składa się z 3 kohort, spośród których tylko kohorta 2 spełnia kryteria włączenia do raportu. Kohorta 2 oceniała 25 chorych, w tym 16 (64,0%) z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Głównym punktem końcowym badania KEYNOTE-059 była ocena bezpieczeństwa. Ocena skuteczności stanowiła dodatkowy punkt końcowy. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla populacji ITT (bez względu na ekspresję PD-L1), natomiast dla analizy skuteczności dostępne są wyniki w podgrupie chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 (populacja docelowa raportu).

Skuteczność kliniczna

Potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 68,8% chorych (95% CI: 41,3; 89,0) z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Kontrolę choroby (DCR) raportowano u 91,3% chorych (95% CI: 54,4; 96,0). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie, natomiast odpowiedź częściową (PR) uzyskało 68,8% chorych (95% CI: 41,3; 89,0).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1,9-3,5),

a mediana czasu trwania odpowiedzi 4,6 miesiąca (zakres: 3,2-20,3).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI: 5,4; 22,3).

W zaktualizowanej analizie w dłuższym okresie obserwacji, odsetek chorych uzyskujących ORR wyniósł 73,3% (95% CI: 45; 92).

Bezpieczeństwo

Mediana czasu ekspozycji na pembrolizumab wyniosła 7,1 miesięcy (zakres: 0,8-23,8), a mediana liczby podań była równa 10 (zakres: 2-35).

W trakcie badania *KEYNOTE-059* wszyscy chorzy leczeni PEMBRO + CTH doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs). TRAEs o nasileniu 3 stopnia raportowano u 60% chorych. Odnotowano tylko jedno (4%) TRAEs o nasileniu 4 stopnia, była to zmniejszona liczba neutrofilów. Żadne z raportowanych TRAEs nie skutkowało zgonem chorego.

Wśród TRAEs związanych z chemioterapią najczęściej występowała neutropenia (u 21 chorych, 84%), u 12 chorych (48%) o nasileniu 3 stopnia, a u 4 (16%) o nasileniu 4 stopnia. TRAEs związane z pembrolizumabem były rzadsze, najczęstsze, nadczynność tarczycy, wystąpiło u 4 (16%) pacjentów. Żadne z TRAEs związanych z pembrolizumabem nie miało nasilenia 4 stopnia.

Ciężkie AEs związane z chemioterapią raportowano u 4 chorych (12%), najczęstszym było zapalenie jamy ustnej (n=3, 12%) i zmniejszony apetyt (n=2, 8%). Natomiast ciężkie AEs związane z pembrolizumabem wystąpiły u 3 chorych (12%) – najczęstsze: zapalenie jamy ustnej i wysypka plamisto-grudkowa (każde n=2, 8%).

Trzech pacjentów (12,0%) trwale zakończyło leczenie z powodu AEs związanych z chemioterapią: zapalenie jamy ustnej 3 stopnia, niedostuchu 2 stopnia i podwyższonego stężenia kreatyniny 1 stopnia. Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu AEs związanych z pembrolizumabem. Natomiast 21 chorych (84%) czasowo przerwało leczenie z powodu AEs związanych z chemioterapią, najczęstszą przyczyną była neutropenia (n=15, 60%). Z powodu AEs związanych z pembrolizumabem leczenie czasowo przerwało 6 (24,0%) chorych.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (bez względu na związek z leczeniem) raportowano u 12 pacjentów (48%), u 4 chorych (16%) miały nasilenie 3 stopnia (ciężkie reakcje skórne i zapalenie nerek, odpowiednio u 3 i 1 chorego). Nie stwierdzono żadnych reakcji immunologicznych ani reakcji związanych z wlewem o nasileniu 4-5 stopnia. Pięciu spośród 12 pacjentów z immunologicznymi AEs otrzymało systemowe kortykosteroidy. Najczęstszymi AEs z tej kategorii była nadczynność tarczycy (n=4, 16%), ciężkie reakcje skórne (n=3, 12%) oraz niedoczynność tarczycy (n=2, 8%).

Pembrolizumab + chemioterapia vs niwolumab + chemioterapia – porównanie pośrednie

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby schematy PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH. Z uwagi na wskazania rejestracyjne i refundacyjne niwolumabu, porównanie pośrednie skuteczności klinicznej względem tego leku przeprowadzono w populacji pacjentów z CSP ≥ 5 . Populacja taka została wyróżniona w badaniu *CheckMate-649*, w związku z czym wyniki tego badania posłużyły za

źródło danych w porównaniu pośrednim po stronie schematu NIVO+CTH. Po stronie schematu PEMBRO+CTH, w odnalezionych badaniach KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 nie raportowano wyników dla takiej podgrupy, ale producent leku dostarczył wyniki analizy w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 5 dla badania KEYNOTE-859 w ramach swojego wniosku do EMA, i wyniki te zostały opublikowane w dokumencie EPAR (EPAR 2023). Z uwagi na fakt, że w ramach tej podgrupy przedstawiono wyniki oceny OS, PFS oraz ORR, tylko te punkty końcowe zostały wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim. W ramach oceny bezpieczeństwa, z uwagi na brak wyników w docelowej podgrupie chorych, oraz z uwagi na fakt, że w analizowanych badaniach wyniki bezpieczeństwa raportowano jedynie dla całych leczonych populacji, bez podziału na poszczególne podgrupy, wykorzystano dane z badań klinicznych KEYNOTE-062 oraz KEYNOTE-859 po stronie schematu PEMBRO+CTH, oraz dane z badania CheckMate-649 po stronie schematu NIVO+CTH. Rozpatrując liczebność podgrupy z CPS 5 lub więcej, obserwowano mniejszą liczebność w badaniu KEYNOTE-859: 379 vs 388 chorych w porównaniu do 473 vs 482 chorych w badaniu CheckMate-649.

Z uwagi na ocenę jedynie dwóch interwencji, z jednym wspólnym komparatorem (w tym przypadku była nim chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny), porównanie pośrednie przeprowadzono przy użyciu klasycznej metody Buchera.

Odnalezione badania kliniczne były stosunkowo dużymi próbami klinicznymi – w próbach KEYNOTE-859 oraz CheckMate-649 oceniono łącznie około 1600 pacjentów, natomiast w próbie KEYNOTE-062 uwzględniono około 500 chorych. W każdym z rozpatrywanych badań

uwzględniono dorosłych pacjentów, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, bez ekspresji receptora HER2 (status HER2-). Przedstawione charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ocenianymi w ramach poszczególnych badań, nie odnotowano również znaczących różnic w opisywanych charakterystykach pomiędzy analizowanymi badaniami. W badaniach uwzględniono chorych w podobnym wieku – mediany w każdej z analizowanych grup ocenianych badań wynosiły od 61 do 63 lat. W badaniach częściej oceniano pacjentów płci męskiej – stanowili oni od 67% do 76% poszczególnych grup. Włączano pacjentów w dobrym stopniu sprawności (ECOG 0-1), ale większość uwzględnionych chorych miała stopień sprawności 1 według skali ECOG (od 54% do 63%). Znaczna większość pacjentów w ocenianych badaniach miała status choroby przerzutowej – $\geq 95\%$ w każdej z grup ocenianych badań.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematami PEMBRO+CTH a NIVO+CTH w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów – HR dla porównania tych dwóch interwencji wynosił 0,99 (95% CI: 0,80; 1,22) i nie był znamieny statystycznie, a wartość wskazywała na niemal identyczny efekt obu terapii.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Hazard względny progresji lub zgonu w porównaniu schematów PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH wynosił 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21), zbliżał się więc do wartości 1 (brak różnic pomiędzy grupami) i

nie był znamieny statystycznie, co wskazywało na podobną skuteczność obu ocenianych schematów leczenia

Obiektywna odpowiedź na leczenie. W ramach porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PEMBRO+CTH vs NIVO + CTH) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,94 (95% CI: 0,77; 1,15).

Bezpieczeństwo

W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotne statystycznie **zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRAEs w stopniu nasilenia 3 lub wyżej** po zastosowaniu schematu PEMBRO+CTH, w porównaniu ze schematem NIVO+CTH: RR = 0,82 (95% CI: 0,73; 0,93), natomiast wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 7; 30).

W pozostałych rozpatrywanych kategoriach zdarzeń niepożądanych (ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia), a także w przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (nudności, biegunka, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, zmęczenie, wymioty, zmniejszenie liczby płytek krwi) zarówno ogółem, jak i w stopniu nasilenia 3 lub wyżej, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wnioski

Rak żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej tego narządu. Typowe objawy zaawansowanego raka żołądka obejmują brak apetytu, spadek masy ciała oraz objawy niedożywienia. Z uwagi na bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach, u większości pacjentów choroba rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym – miejscowo nieresekcyjnym lub przerzutowym. Rak żołądka w stadiach zaawansowanych związany jest z wyjątkowo niekorzystnym prognoząmi – na ogół chorzy z chorobą zaawansowaną (IV stadium) umierają w ciągu 1 roku. Obecnie u pacjentów HER2 ujemnych w Polsce dostępne jest leczenie immunoterapeutyczne w ramach programu lekowego, jednak zastosowanie tej terapii jest ograniczone do chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 w tkance nowotworowej. U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, co w przypadku tej populacji chorych jest niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia.

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. Lek ten, po objęciu refundacją u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 jako terapia dodana do standardowej chemioterapii, stanowiłby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne. W odnalezionych wiarygodnych badaniach klinicznych obserwowano istotną skuteczność takiej terapii skojarzonej w wydłużaniu przeżycia

całkowitego i wolnego od progresji choroby oraz zwiększania prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i braku pogorszenia jakości życia pacjentów. Z kolei objęcie refundacją pembrolizumabu w grupie chorych, dla których obecnie refundowany jest niwolumab (PD-L1 CPS ≥ 5), będzie prowadziło do zwiększenia dostępności immunoterapii i korzystnej dla płatnika konkurencji cenowej – przeprowadzone porównanie pośrednie wskazywało na niemal identyczną skuteczność i profil bezpieczeństwa schematów opartych na obu tych lekach, więc pembrolizumab mógłby stanowić realną alternatywę dla niwolumabu.

Biorąc pod uwagę powyższe, objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w analizowanej populacji chorych pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego, nie mających, z uwagi na HER2-ujemny status guza, możliwości skorzystania z leczenia celowanego, ani – z uwagi na zbyt niską ekspresję PD-L1 (CPS od 1 do 5) – z immunoterapii. W grupie chorych z PD-L1 CPS ≥ 5 , refundacja pembrolizumabu będzie prowadziła do zwiększenia dostępności immunoterapii i korzystnej dla płatnika konkurencji cenowej.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 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 11 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. Deskryptory 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.

Odpowiednio do przyjętych kryteriów wyszukiwania badań pierwotnych w strategii uwzględniono zarówno hasła umożliwiające identyfikację badań oceniających wnioskowaną interwencję z udziałem

pembrolizumabu, jak i badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego z terapią skojarzoną z udziałem niwolumabu.

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	chemotherapy[all]
3	#1 AND #2
4	((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]
5	advanced[all] OR metastatic[all]
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	"nivolumab"[all] OR "nivolumab"[mh] OR "nivolumab"[nm]
9	#8 AND #2
10	#9 AND #6
11	randomized controlled trial[pt]
12	random allocation[mh]
13	random*[tiab]
14	controlled[tiab]
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#7 OR #16

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	'chemotherapy'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	((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
5	(advanced OR metastatic) AND [embase]/lim
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	('nivolumab'/exp OR nivolumab) AND [embase]/lim
9	#2 AND #8
10	#6 AND #9
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
12	randomization:de AND [embase]/lim
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#7 OR #16

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

Nr	Kwerendy
1	pembrolizumab
2	chemotherapy
3	#1 AND #2
4	((gastric OR [mh "stomach"] OR "esophagogastric junction" OR [mh "esophagogastric junction"] OR "gastroesophageal junction") AND (cancer OR [mh "neoplasm"])) OR [mh "stomach neoplasms"]
5	advanced OR metastatic
6	#4 AND #5
7	#3 AND #6
8	nivolumab OR [mh "nivolumab"]
9	#8 AND #2

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Nr	Kwerendy
10	#9 AND #6
11	#10 in Trials
12	#7 OR #11

Wyszukiwanie przeprowadzono d 26 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:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej; - histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; - udokumentowana i potwierdzona zvalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (<i>combined positive score</i>) ≥ 1; - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji 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;	- wiek poniżej 18 lat; - rak przełyku; - brak potwierdzonej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS ≥ 1 (dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji poszukując następnie wyników w podgrupach); - udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka; - obecność przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); - leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - obecność objawowych przerzutów do OUN
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny	- pembrolizumab w monoterapii; - pembrolizumab w skojarzeniu z innymi lekami niż wskazane

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	- standardowa chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo) - niwolumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny [w przypadku chorych z CPS ≥ 5]	inne komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź kliniczna (ORR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - 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)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	- Pembrolizumab: 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 - Niwolumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania I fazy - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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,

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- 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 chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym 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*) ≥ 1 , co zdefiniowano jako liczbę komórek wykazujących ekspresję PD-L1 (komórki nowotworowe, limfocyty, makrofagi) dzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek i pomnożoną razy 100. Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane po 2020 roku.

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. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka (GC). 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).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. 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).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względy obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C} / HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności

obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\text{ vs }C}$ i $HR_{B\text{ vs }C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 26 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1676 trafień: 359 w Pubmed, 1039 w Embase i 278 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 342 duplikaty. Wśród nich zidentyfikowano 580 opracowań wtórnych, spośród których 58 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 chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym 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*) ≥ 1 , co zdefiniowano jako liczbę komórek wykazujących ekspresję PD-L1 (komórki nowotworowe, limfocyty, makrofagi) dzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek i pomnożoną razy 100 – wyniki musiały dotyczyć metaanaliz badań (klasycznej lub sieciowej), a nie być jedynie powtórzeniem oddzielnych miar efektów odnotowanych podanych w poszczególnych próbach. Takie też rezultaty zostały zaprezentowane w niniejszym opisie badań wtórnych, jeśli chodzi o ocenę skuteczności – w przypadku bezpieczeństwa także poszukiwano takich danych, jednakże, gdy nie były one dostępne, to w opracowaniach, gdzie zaprezentowano wspomniane wyżej wyniki analiz skuteczności, dopuszczono przedstawienie wyników metaanaliz (klasycznej lub sieciowej) bezpieczeństwa w populacji ogólnej.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 6 przeglądów systematycznych, które zdecydowano się opisać szczegółowo: *Cai 2025*, *Deng 2025*, *Guo 2022*, *Mansoor 2025*, *Zhang 2025* i *Zhang 2025a*. Większość z nich skupiała się na ocenie skojarzenia inhibitorów PD-1 z chemioterapią w terapii pierwszej linii leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, natomiast opracowanie *Cai 2025* oceniało różne rodzaje terapii, a badanie *Mansoor 2025* skupiało się konkretnie na ocenie pembrolizumabu. We wszystkich zaprezentowano dane w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 . W przeglądach, w których wzięto pod uwagę tylko badanie *KEYNOTE-062* nie odnotowano istotnych różnic między immunochemioterapią z udziałem pembrolizumabu w porównaniu do samej chemioterapii pod względem oceny OS, PFS, ORR, jak i AEs w 3 stopniu nasilenia. Z kolei w opracowaniach, w których wykonano metaanalizę (klasyczną lub sieciową) badań *KEYNOTE-062* i *KEYNOTE-859* istotne różnice na korzyść terapii z udziałem pembrolizumabu wykazano zarówno dla oceny przeżycia całkowitego, jak i przeżycia bez progresji

choroby – w opracowaniu *Deng 2025* wyniki metaanalizy sieciowej dla OS wykazały HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,001$, a dla PFS HR = 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85), $p < 0,001$, w badaniu *Mansoor 2025* HR dla OS w ramach metaanalizy klasycznej wyniósł 0,77 (95% CI: 0,68; 0,89), a w przeglądzie *Zhang 2025* HR dla OS na podstawie metaanalizy sieciowej wyniósł 0,78 (95% CI: 0,70; 0,86). Dodatkowo w przeglądzie systematycznym *Zhang 2025a* nie stwierdzono istotnych różnic między Pembro+CTH, a Nivo+CTH pod względem średniej różnicy median w analizie OS i PFS w podgrupie chorych z CPS ≥ 5 .

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.

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.

Ponadto w niniejszym opisie zdecydowano się również wymienić takie przeglądy systematyczne, w których podano jedynie wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 w postaci CPS ≥ 1 z pojedynczych badań, a mianowicie *KEYNOTE-062* i *KEYNOTE-859*. Takich opracowań było 20: *Beshr 2024*, *Chang 2022*, *da Silva 2021*, *Fan 2023*, *Fei 2023*, *Kamposioras 2021*, *Leone 2024*, *Li 2024*, *Liu 2022*, *Liu 2023*, *Noori 2022*, *Piao 2025*, *Pu 2025*, *Shaibu 2024*, *Theophilus 2024*, *Wan 2024*, *Wang 2024*, *Yue 2024*, *Zhang 2024* i *Zhang 2024a*. Nie opisano ich szczegółowo, natomiast ogółem wskazano w nich, że w badaniu *KEYNOTE-062* nie odnotowano znamiennych różnic między pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w odniesieniu do samej CTH pod względem oceny przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji, natomiast częstość uzyskiwania odpowiedzi była istotnie większa podczas terapii pembrolizumabem, a w przypadku oceny większości zdarzeń niepożądanych różnice między wymienionymi grupami nie były znamienne, choć dla niektórych zdarzeń w 3-4. stopniu nasilenia stwierdzono ich znamienne mniejszy odsetek podczas terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu. Z kolei w przeglądach, w których opisywano próbę *KEYNOTE-859* wykazano, że skojarzenie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii znamienne wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Stwierdzono także istotnie większy odsetek odpowiedzi podczas terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu.

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. Wszystkie włączone opracowania 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
Przeglądy systematyczne z metaanalizą								
<i>Cai 2025</i>	–	+/-	–	+	+	+/-	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Deng 2025</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Guo 2022</i>	–	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Mansoor 2025</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zhang 2025</i>	+	+/-	–	+	+	+/-	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zhang 2025a</i>	+	+/-	–	+	+	+/-	–	Krytycznie niska wiarygodność

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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki [^]	Wnioski ogólne
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
Cai 2025 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka HER2-. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono.	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Embase i Cochrane Library oraz <i>clinicaltrials.gov</i> (od 1 stycznia 2000 r. do 1 maja 2023 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO i ESMO z lat 2018-2023. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. - Oceniana populacja: nieleczony, HER2-, nieoperacyjny (stadium III/IV) rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego - Oceniana interwencja: dwie lub więcej różne terapie pierwszej linii - Punkty końcowe: OS, PFS i ORR oraz AEs - Rodzaj badań: RCT - Wykluczano: badania RCT wykonane w nakładających się grupach pacjentów lub z niejednoznacznymi wynikami klinicznymi <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność	KEYNOTE-062 (Shitara 2020) OS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 0,85 (0,70; 1,00) PFS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 0,84 (0,70; 1,00) ORR, OR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 1,6 (0,82; 3,13) AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, OR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 1,22 (0,40; 3,7)*	OS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 0,85 (0,70; 1,00) PFS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 0,84 (0,70; 1,00) ORR, OR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 1,6 (0,82; 3,13) AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, OR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 (CPS ≥ 1): 1,22 (0,40; 3,7)*	Wszystkie analizowane immunoterapie w połączeniu z CTH wykazały korzyści w zakresie OS i PFS, z wyjątkiem terapii opartej na pembrolizumabie.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki ^A	Wnioski ogólne
Deng 2025 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ICIs w pierwszej linii leczenia zaawansowanego, przerzutowego lub nieoperacyjnego raka żołądka HER2-. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u>: granty <i>University of Macau</i> (MYRG2022-00113-ICMS ; MYRG-GRG2023-00059-ICMS) i <i>the Science and Technology Development Fund, Macau SAR</i> (File no. 0014/2023/AKP).	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Web of Science i Scopus (do 11 marca 2024 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych. - Oceniana populacja: zaawansowany, nieoperacyjny lub przerzutowy rak żołądka HER2- - Oceniana interwencja: terapie ICIs (PD-1/PD-L1) - Oceniany komparator: chemioterapia lub PBO+CTH - Punkty końcowe: OS i PFS - Rodzaj badań: RCT z minimum 24-miesięcznym okresem obserwacji - Wykluczano: próby wśród chorych HER2+ lub bez oceny HER; wyniki badań bez podziału na CPS; nawrót raka żołądka lub pacjenci otrzymywali wcześniej immunoterapię; chorzy leczeni interwencją inną niż CTH, w tym CTH adjuwantową, neoadjuwantową, radioterapia lub chemioradioterapię; badania fazy I, II i IV; protokoły badań, streszczenia spotkań, badania wtórne, listy, raporty przypadków/serie lub	KEYNOTE-062 (Shitara 2020) i KEYNOTE-859 (Rha 2023)	OS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859 (CPS ≥ 1): 0,77 (0,70; 0,85), $p < 0,001$ PFS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859 (CPS ≥ 1): 0,78 (0,71; 0,85), $p < 0,001$	Immunochemioterapia, w tym z udziałem pembrolizumabu jest bardziej skuteczna niż CTH u większości pacjentów, niezależnie od stopnia CPS.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki ^A	Wnioski ogólne
	nieprospektywne badania kliniczne RCT, w których brak danych, badania z nakładającymi się wynikami lub populacjami; próby, do których publikacji brak dostępu <u>AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygodność			
Guo 2022 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia inhibitorów PD-1 z chemioterapią (opartą na oksaliplatynie i cisplatynie) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u> : <i>National Natural Science Foundation of China</i> (81972331), <i>"Scientist partner between China Medical University and Shenyang Branch of Chinese Academy of Sciences" Project</i> (HZHB2022002) i <i>Xingliao Talents Program of Liaoning Province</i> (XLYC2008006).	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : Pubmed, Embase i Cochrane Central Register. Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO, ESMO, AACR i WCGC. Wyszukiwania do dnia 28 lutego 2022 r. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Poszukiwano tylko informacji w języku angielskim. - Oceniana populacja: histologicznie potwierdzony zaawansowany rak żołądka - Oceniana interwencja: inhibitory PD-(L)1 w skojarzeniu z CTH - Oceniane komparatory: CTH lub CTH+PBO - Punkty końcowe: OS, PFS i ORR oraz TRAEs - Rodzaj badań: badania RCT III fazy z grupą kontrolną (inhibitory PD-(L)1 w skojarzeniu z CTH oraz badania porównujące CTH oparte	<i>KEYNOTE-062</i> (Shitara 2020)	OS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla <i>KEYNOTE-062</i> (CPS ≥ 1): 0,85 (0,69; 1,05) PFS, HR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla <i>KEYNOTE-062</i> (CPS ≥ 1): 0,84 (0,65; 1,08) ORR, RR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla <i>KEYNOTE-062</i> (CPS ≥ 1): 1,31 (0,96; 1,79) TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia, RR (95% CI); ICI+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej dla <i>KEYNOTE-062</i> (CPS ≥ 1): 1,06 (0,89; 1,26)	Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa między ICI+CTH z udziałem pembrolizumabu vs CTH.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki^	Wnioski ogólne
	na oksaliplatynie i cisplatinie) • Wykluczano: publikacje z danymi niewystarczającymi do analizy, badania obejmujące radioterapię, próby przedstawiające wyniki tylko w szczególnych populacjach, jak osób starszych, badania z rakiem HER2+ AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			
Mansoor 2025 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w leczenia raka żołądka. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u> : brak finansowania z zewnętrznych źródeł – jedynie dostęp do artykuły został sfinansowany przez <i>the Qatar National Library</i> .	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : Google Scholar, Scopus, PubMed i Cochrane Library (do czerwca 2024 r.). Dodatkowo przeszukano stronę <i>clinicaltrials.gov</i> . Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. • Oceniana populacja: dorośli chorzy z diagnozą raka żołądka, bez względu na stopień nowotworu i wcześniejsze leczenie • Oceniana interwencja: terapia oparta na pembrolizumabie • Oceniany komparator: CTH • Punkty końcowe: OS, PFS, ORR i bezpieczeństwo • Rodzaj badań: badania RCT; wykluczano recenzje badań opublikowanych	KEYNOTE-062 (Shitara 2020) i KEYNOTE-859 (Rha 2023)	OS, HR (95% CI); Pembro+CTH vs CTH: • Wynik metaanalizy klasycznej (CPS ≥ 1): 0,77 (0,68; 0,89)	Pembrolizumab + CTH poprawia przeżycie całkowite, jak i wskaźnik odpowiedzi u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, zwłaszcza z wysoką ekspresją PD-L1.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki ^A	Wnioski ogólne
	niezależnie, próby bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne, w tym <i>case control</i> , jak również kohortowe prospective i retrospektywne oraz przekrojowe, a także artykuły <i>peer review</i> , komentarze, listy do redakcji i opisy przypadków; ponadto nie włączano przeglądów Cochrane, badań bez randomizacji i prób uwzględniających < 10 pacjentów			
	AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			
Zhang 2025 Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia inhibitorów PD-1 z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka, wśród poszczególnych populacji pacjentów z PD-L1 CPS. <u>Konflikt interesów</u> : autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u> : brak finansowania z zewnętrznych źródeł.	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u> : Pubmed, Embase, Web of Science i Cochrane Library oraz <i>clinicaltrials.gov</i> (między styczniem 2013 r., a majem 2024 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO, ESMO itp. z okresu 2021-2024. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych. • Oceniana populacja: histologicznie lub cytologicznie potwierdzony, nieoperacyjny i lokalnie zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka lub połączenia żółdkowo-przełykowego	KEYNOTE-062 (Shitara 2020) i KEYNOTE-859 (Rha 2023)	OS, HR (95% CI); Pembro+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (CPS ≥ 1): 0,78 (0,70; 0,86) AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia, RR (95% CI); Pembro+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (populacja ogólna): 1,33 (0,83; 2,04) AEs prowadzące do przerwania leczenia, RR (95% CI); Pembro+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (populacja ogólna): 1,54 (0,71; 3,57)*	W populacji pacjentów PD-L1 CPS ≥ 1 wykazano istotne różnice na korzyść Pembro+CTH w porównaniu do CTH, bez różnic w ocenie bezpieczeństwa.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki^	Wnioski ogólne
	- Oceniana interwencja: immunoterapia w skojarzeniu z CTH - Punkty końcowe: OS, PFS, TRAEs i AEs prowadzące do przerwania leczenia - Rodzaj badań: badania RCT III fazy porównujące dwie lub więcej interwencji w I linii leczenia zaawansowanego raka żołądka (skojarzenia immunoterapii i CTH) <u>AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność			
Zhang 2025a Celem przeglądu jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1 w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. <u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania z zewnętrznych źródeł.	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: Pubmed, Embase i Cochrane Library (do 11 czerwca 2024 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Włączano publikacje tylko w języku angielskim. - Oceniana populacja: zaawansowany rak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego - Oceniana interwencja: inhibitory PD-1 w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH w odniesieniu do samej chemioterapii - Punkty końcowe: OS, PFS, ORR, TRAEs oraz immunologicznych AEs - Rodzaj badań: z analizy wykluczano próby nie-RCT i	KEYNOTE-062 (Shitara 2020) i KEYNOTE-859 (Rha 2023)	OS, średnia różnica median (95% CI); Pembro+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (CPS ≥ 1): 1,54 (0,27; 2,81) OS, średnia różnica median (95% CI); Pembro+CTH vs Nivo+CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (CPS ≥ 5): -0,34 (-3,34; 2,66) PFS, średnia różnica median (95% CI); Pembro+CTH vs CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (CPS ≥ 1): 1,02 (0,22; 1,81) PFS, średnia różnica median (95% CI); Pembro+CTH vs Nivo+CTH: - Wynik metaanalizy sieciowej (CPS ≥ 5): 0,30 (-1,36; 1,96)	W pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego inhibitory PD-1 w porównaniu do samej CTH charakteryzują się znaczącą poprawą OS, PFS i ORR. W populacji chorych z CPS ≥ 5 nie wykazano znaczących różnic między Pembro+CTH vs Nivo+CTH w ocenie OS i PFS.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki [^]	Wnioski ogólne
	doniesienia konferencyjne AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 26 sierpnia 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach piśmiennictwa medycznego uzyskano łącznie 1676 trafień: 359 w Pubmed, 1039 w Embase i 278 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 342 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 1334 pozycji, spośród których 1278 wykluczono na tym etapie – 25 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 281 było doniesieniami konferencyjnymi, a 580 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 184 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 32 oceniało niewłaściwą interwencję, a 176 nieprawidłową populację.

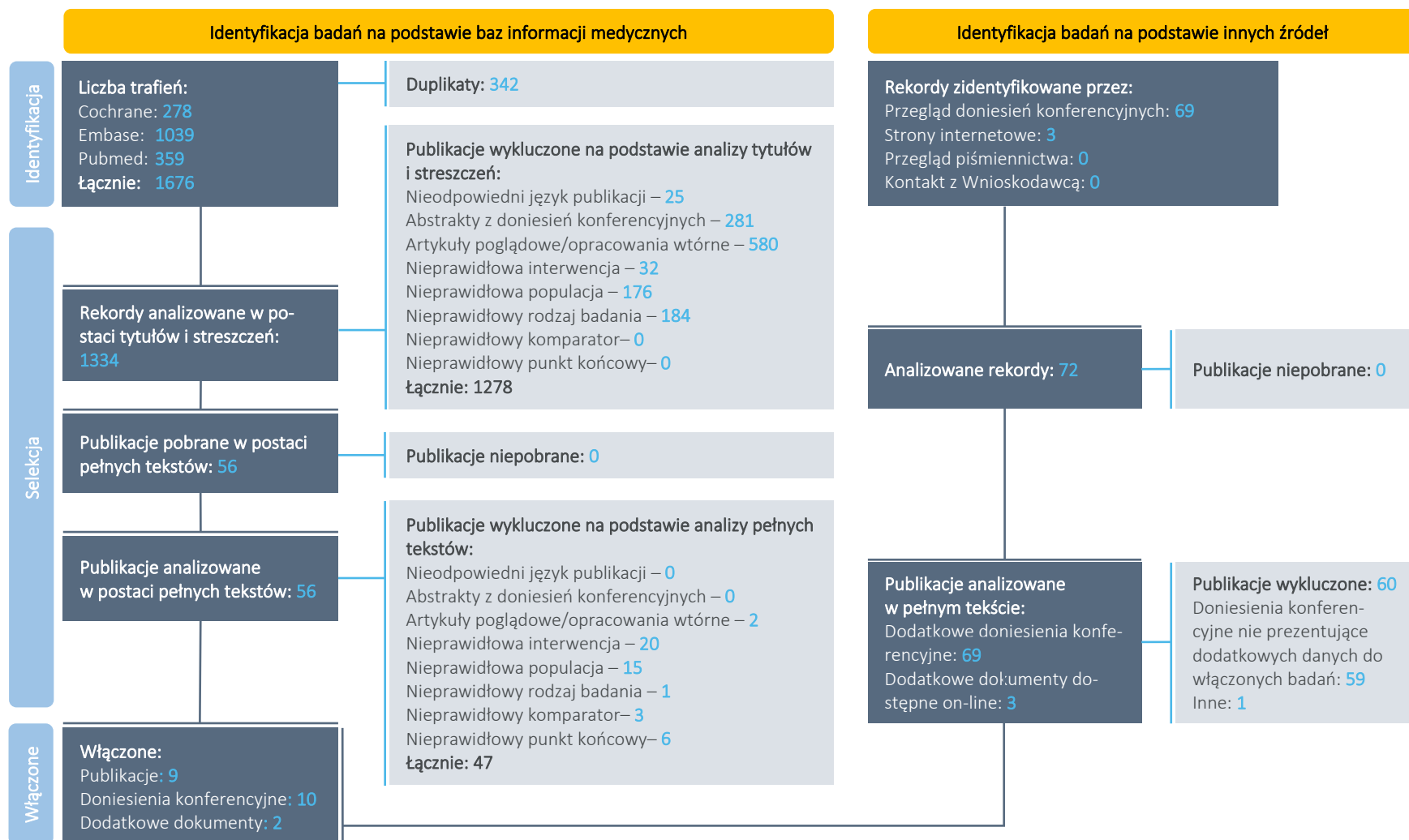
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 56 publikacji, spośród których 47 nie spełniło przyjętych kryteriów selekcji. Wśród wykluczonych publikacji, w 20 interwencję stanowiła inna terapia niż poszukiwana, natomiast w 15 była oceniana nieodpowiednia populacja; 6 publikacji wykluczono z uwagi na brak poszukiwanych wyników / punktów końcowych, 2 publikacje stanowiły opracowania wtórne, 1 – badanie ekonomiczne, a pozostałe 3 opisywały badania oceniające niwolumab w porównaniu z niewłaściwym komparatorem, w związku z czym zostały wykluczone z porównania pośredniego. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

W rezultacie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 9 pełnotekstowych publikacji zidentyfikowanych w bazach piśmiennictwa biomedycznego, opisujących wyniki 4 pierwotnych badań klinicznych, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia: *KEYNOTE-859* (NCT03675737), *KEYNOTE-062* (NCT02494583), *KEYNOTE-059* (NCT02335411; kohorta 2) oraz *CheckMate-649* (NCT02872116).

W wyniku uzupełniającego przeszukiwania materiałów konferencyjnych, rejestrów badań klinicznych i materiałów publikowanych przez urzędy rejestracji leków do przeglądu włączono także 10 doniesień konferencyjnych i 2 dokumenty innego typu (materiały rejestracyjne i rekord z rejestru badań klinicznych), zawierające dodatkowe dane z ww. badań, niezawarte w publikacjach pełnotekstowych.

Nie odnaleziono żadnych badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia. Szczegółowo proces selekcji publikacji przedstawiono na diagramie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 26 sierpnia 2025 roku.

Publikacje włączone do przeglądu zostały uwzględnione w następujących sekcjach analizy klinicznej:

- porównanie pembrolizumab + chemioterapia (PEMBRO+CTH) vs placebo + chemioterapia (PBO+CTH) – na podstawie 2 badań z randomizacją *KEYNOTE-859* (7 publikacji), *KEYNOTE-062* (5 publikacji);
- pembrolizumab + chemioterapia (PEMBRO+CTH) vs niwolumab + chemioterapia (NIVO+CTH) – na podstawie 3 badań z randomizacją: *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* po stronie PEMBRO+CTH oraz *CheckMate-649* po stronie NIVO+CTH (5 publikacji);
- ocena PEMBRO+CTH w badaniu jednoramiennym (bez komparatora) – badanie *KEYNOTE-059* (4 publikacje).

W tabeli poniżej zestawiono włączone publikacje źródłowe według opisywanych badań, zakresu danych ekstrahowanych do analizy własnej i typu publikacji.

Tabela 7. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wg badań i zakresu danych.

Zakres danych	Badanie	Publikacje	Typ publikacji
PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	KEYNOTE-859	<i>Rha 2023a</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Tabernero 2021</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Rha 2023b</i>	doniesienie konferencyjne
		<i>Rha 2024</i>	doniesienie konferencyjne
		<i>Rha 2025</i>	doniesienie konferencyjne
		<i>Wyrwicz 2025</i>	doniesienie konferencyjne
		<i>EPAR Keytruda 2023</i>	sprawozdanie oceniające EMA
	KEYNOTE-062	<i>Chao 2021</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Shitara 2020</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Zhao 2022</i>	artykuł pełnotekstowy
		<i>Wainberg 2022</i>	doniesienie konferencyjne
		<i>CT 2025</i>	rekord z rejestru badań klinicznych

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zakres danych	Badanie	Publikacje	Typ publikacji
NIVO + CTH vs PBO + CTH	CheckMate-649	Janjigian 2021	artykuł pełnotekstowy
		Janjigian 2024	artykuł pełnotekstowy
		Shitara 2022	artykuł pełnotekstowy
		Elimova 2024	doniesienie konferencyjne
		Janjigian 2025	doniesienie konferencyjne
PEMBRO+CTH (bez komparatora)	KEYNOTE-059	Bang 2019	artykuł pełnotekstowy
		Bang 2017	doniesienie konferencyjne
		Wainberg 2017	doniesienie konferencyjne
		Wainberg 2019	doniesienie konferencyjne

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

5 Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia + placebo – metaanaliza badań z randomizacją *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa badania RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w porównaniu z samą chemioterapią: *KEYNOTE-859* (NCT03675737) i *KEYNOTE-062* (NCT02494583). Oba wymienione badania były wieloośrodkowymi, randomizowanymi próbami klinicznymi III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo.

W obu włączonych badaniach dostępne były wyniki oceny skuteczności analizowanej terapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w tkance guza nowotworowego, stanowiącej populację analizy własnej. Ogółem do badania *KEYNOTE-859* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie – tak zdefiniowana grupa pacjentów składała się na populację ITT tego badania (populacja *all-comers*, tj. nieselekcjonowana względem stopnia ekspresji PD-L1). Niemniej w protokole tego badania, w zakresie oceny skuteczności zaplanowano testy statystyczne hipotez w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 . Analizy OS, PFS i ORR w poszukiwanej subpopulacji były predefiniowane w protokole badania, ujęte w hierarchii hipotez statystycznych i uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji potrzebnej dla uzyskania odpowiedniej mocy testów statystycznych. Znany status ekspresji PD-L1 oraz dostarczenie próbki guza odpowiedniej do oceny tego biomarkera stanowiły kryterium włączenia do badania, ekspresja PD-L1 stanowiła ponadto czynnik stratyfikacji w procedurze randomizacji (CPS < 1 vs CPS ≥ 1). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast w szerszej populacji APaT (odpowiadającej w przybliżeniu populacji ITT – brak selekcji wg PD-L1 CPS), w której pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1 stanowili większość (78% populacji ITT). Wobec tego wyniki oceny skuteczności z badania *KEYNOTE-859* ekstrahowano do analizy własnej wyłącznie z subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 , natomiast wyniki oceny bezpieczeństwa – z populacji ITT. Do drugiego włączonego badania, *KEYNOTE-062*, kwalifikowano wyłącznie pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 (populacja ITT = populacja z PD-L1 CPS ≥ 1).

W obu badaniach testowano hipotezę przewagi (*superiority*) pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (dalej: PEMBRO+CTH) nad samą chemioterapią, w skojarzeniu z placebo imitującym pembrolizumab (dalej: PBO+CTH). Przy tym badanie *KEYNOTE-859* było zaprojektowane i przeprowadzone wyłącznie w celu potwierdzenia efektywności klinicznej PEMBRO+CTH względem PBO+CTH, natomiast badanie *KEYNOTE-062* było badaniem 3-ramiennym, w którym uwzględniono także grupę leczoną pembrolizumabem w monoterapii oraz hipotezy dotyczące tej monoterapii; do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie informacje, wyniki i inne dane dotyczące porównania PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Badania *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* jako poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, zostały sklasyfikowane na poziomie IIA w hierarchii doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*). Przy czym w badaniu *KEYNOTE-859* randomizacji do grup PEMBRO+CTH lub PBO+CTH poddano łącznie 1235 pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 , a w badaniu *KEYNOTE-062* – 507 pacjentów; próba *KEYNOTE-859* cechowała się zatem, w porównaniu z badaniem *KEYNOTE-062*, większą mocą wykrywania różnic pomiędzy porównywanymi grupami w testach statystycznych.

Oba badania były finansowane przez firmę *Merck Sharp & Dohme*.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją: PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	Okres obserwacji, mediana [miesiące]	Ocena mocy badania	Liczebność grup (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>KEYNOTE-859</i> , NCT03675737	<i>superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	54,8 (IQR: 46,8; 62,1) ¹	Tak	subpopulacja z PD-L1 CPS ≥ 1 : 618 vs 617 ² populacja ITT (<i>all-comers</i>): 790 vs 789	Analiza skuteczności: ITT ³ Analiza bezpieczeństwa: <i>as-treated</i> ⁴	Wieloośrodkowe (207 ośrodków w 33 krajach, w tym w Polsce) ⁵	<i>Merck Sharp and Dohme</i>
<i>KEYNOTE-062</i> , NCT02494583 ⁶	<i>superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	54,3 (zakres: 46,8; 66,1) ⁷	Tak	populacja ITT (PD-L1 CPS ≥ 1): 257 vs 250	Analiza skuteczności: ITT ⁸ Analiza bezpieczeństwa: <i>as-treated</i> ⁴	Wieloośrodkowe (200 ośrodków w 29 krajach, w tym w Polsce) ⁵	<i>Merck Sharp & Dohme</i>

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT / punktacja Jadad	Okres obserwacji, mediana [miesiące]	Ocena mocy badania	Liczebność grup (PEMBRO+CTH vs BPO+CTH)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
						Analiza HRQoL: <i>as-treated</i> ⁹		
1	najdłuższy dostępny okres obserwacji, z analizy w wydłużonej obserwacji (po 13 miesiącach od poprzedniej analizy; DCO: 27.09.2024; <i>Rha 2025</i>), podany dla populacji ITT. Ponadto dostępne są wyniki wcześniejszych analiz, przeprowadzonych przy następujących mediach okresów obserwacji: 41,6 mies. (zakres: 33,6; 48,9) [po 11 miesiącach od pierwszej analizy <i>interim</i> , DCO: 22.08.2023; <i>Rha 2024, Li 2024</i>], 31,0 mies. (IQR: 23,0; 38,3) [zaplanowana analiza <i>interim</i> , DCO: 03.10.2022; <i>Rha 2023a</i>];							
2	populacja w pełni zgodna z populacją docelową (wnioskowaną);							
3	analiza w grupach zgodnych z przypisanym leczeniem (<i>intention-to-treat</i>), w populacji obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, dostępna również w poszukiwanej subpopulacji z CPS ≥ 1;							
4	analiza w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem, przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku stosowanego w ramach badania (populacja APaT, ang. <i>All Participants as Treated</i>);							
5	ośrodki zlokalizowane w Europie, Ameryce Południowej, Ameryce Północnej, Azji, Afryce, Australii i Oceanii;							
6	w tabeli podano wyłącznie informacje dotyczące porównania ramion PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; pominięto dane dotyczące ramienia, w którym pacjenci otrzymywali pembrolizumab w monoterapii oraz porównań z udziałem tego ramienia;							
7	najdłuższy dostępny okres obserwacji, z analizy w wydłużonej obserwacji (po 25 miesiącach od analizy końcowej; DCO: 19.04.2021; <i>Wainberg 2022</i>). Ponadto dostępne są wyniki wcześniejszej analizy, przeprowadzonej przy medianie okresu obserwacji 29,4 mies. (zakres: 22,0; 41,3) [analiza końcowa, DCO: 26.03.2019];							
8	analiza w grupach zgodnych z przypisanym leczeniem (<i>intention-to-treat</i>), w populacji obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji;							
9	analiza w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem, przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku stosowanego w ramach badania i wypełnili daną skalę / kwestionariusz (populacja oceny HRQoL)							

Główne analizy wyników z obu włączonych badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej, w domenie publicznej dostępne są również protokoły i plany analiz statystycznych obu prób. Dodatkowe wyniki spełniające kryteria włączenia do analizy własnej odnaleziono ponadto w doniesieniach konferencyjnych i sprawozdaniu oceniającym Europejskiej Agencji Leków dla produktu leczniczego Keytruda. Pełne zestawienie publikacji i pozostałych źródeł, włączonych do własnego przeglądu systematycznego w zakresie porównania PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Źródła danych prezentujące wyniki badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Źródło	Dane
KEYNOTE-859	
<i>Tabernero 2021</i>	■ Przedstawienie metodyki i założeń badania
<i>Rha 2023a</i>	■ Wyniki pierwszej zaplanowanej analizy <i>interim</i>: ocena skuteczności (OS, PFS, ORR, DoR, QoL) i bezpieczeństwa; DCO 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy (IQR: 23,0; 38,3)¹. W analizie <i>interim</i> zostały spełnione wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTH nad PBO+CTH (<i>EPAR Keytruda 2023</i>).
<i>Rha 2023b</i> doniesienie konferencyjne ²	■ Wyniki zaplanowanej analizy <i>interim</i>; DCO 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy; dodatkowe dane niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Źródło	Dane
<i>Rha 2024</i> , doniesienie konferencyjne ³	Wyniki zaktualizowane po dodatkowych 11 miesiącach obserwacji od daty odcięcia do pierwszej analizy <i>interim</i>: ocena skuteczności (OS, PFS, ORR, DoR) i bezpieczeństwa; DCO 22.08.2023, mediana okresu obserwacji 41,6 miesiąca (zakres: 33,6; 48,9)
<i>Wyrwicz 2025</i> , doniesienie konferencyjne ³	Wyniki analizy Q-TWiST (przeżycie ważone użytecznością stanu zdrowia), przeprowadzonej na podstawie indywidualnych danych pacjentów, przy DCO 22.08.2023, mediana okresu obserwacji 41,6 miesiąca, maksymalny okres obserwacji 56 miesięcy
<i>Rha 2025</i> , doniesienie konferencyjne ³	Wyniki zaktualizowane po dodatkowych 13 miesiącach obserwacji od poprzedniej analizy: ocena skuteczności (OS, PFS, ORR, DoR) i bezpieczeństwa; DCO 27.09.2024, mediana okresu obserwacji 54,8 miesiąca (IQR: 46,8; 62,1)
<i>EPAR Keytruda 2023</i>	- Wyniki zaplanowanej analizy <i>interim</i>; DCO 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy; dane niezamieszczone w innych źródłach, w tym wyniki w podgrupie pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 i innych podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyniku CPS oraz szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa - Uzupełniające informacje dotyczące metodyki badania
KEYNOTE-062⁴	
<i>Shitara 2020</i>	Wyniki analizy końcowej: ocena skuteczności (OS, PFS, ORR, DoR) i bezpieczeństwa; DCO 26.03.2019, mediana okresu obserwacji 29,4 mies. (zakres: 22,0; 41,3)
<i>Wainberg 2022</i> , doniesienie konferencyjne ³	Wyniki zaktualizowane po dodatkowych 25 miesiącach obserwacji od daty odcięcia do analizy końcowej: ocena skuteczności (OS, PFS) i bezpieczeństwa; DCO 19.04.2021, mediana okresu obserwacji 54,3 mies. (zakres: 46,8; 66,1)
<i>Chao 2021</i>	Dodatkowe wyniki dla analizy końcowej (DCO 26.03.2019, mediana okresu obserwacji 29,4 mies.), szczegółowa analiza skuteczności w podgrupie pacjentów z nowotworami z MSI-H
<i>Zhao 2022</i>	Dodatkowe wyniki dla analizy końcowej (DCO 26.03.2019, mediana okresu obserwacji 29,4 mies.), analiza przeżycia w podgrupie pacjentów z niską ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, dane nieuwzględnione w publikacji głównej⁵
<i>CT 2025⁶</i>	Analiza HRQoL, ocena po 18 tygodniach od rozpoczęcia leczenia⁷

1 w załączniku do publikacji *Rha 2023a* zamieszczono pełny protokół badania KEYNOTE-859 [data zatwierdzenia: 28.09.2022];

2 abstrakt + prezentacja;

3 abstrakt + poster;

4 w tabeli podano wyłącznie informacje dotyczące porównania ramion PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; pominięto dane dotyczące ramienia, w którym pacjenci otrzymywali pembrolizumab w monoterapii oraz porównań z udziałem tego ramienia;

5 analiza wykonana na podstawie zrekonstruowanych krzywych przeżycia, nieraportowanych w publikacji głównej;

6 rekord z rejestru badań klinicznych prezentujący dodatkowe wyniki badania KEYNOTE-062 nieuwzględnione w innych źródłach;

7 nie podano daty odcięcia danych dla wykonanej analizy.

W obu badaniach rekrutację pacjentów prowadzono do momentu włączenia liczb pacjentów odpowiednich do wykrycia w testach statystycznych zakładanych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, przy nieco odmiennych założeniach dotyczących siły efektu PEMBRO+CTH w populacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 . Badanie KEYNOTE-859 umożliwiało wykrycie przewagi PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w ocenie przeżycia całkowitego (OS) rzędu HR = 0,81, a w badaniu KEYNOTE-062 założono efekt na poziomie HR = 0,65 w ocenie PFS i HR = 0,70 w ocenie OS – badania mogły wykryć każdą z wymienionych różnic z mocą co najmniej 90%. Bardziej optymistyczne założenia dotyczące wielkości efektu w badaniu KEYNOTE-062

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

spowodowały, że wymagana (i ostatecznie uzyskana) liczebność próby w tym badaniu była mniejsza, niż w badaniu KEYNOTE-859.

Szczegółowo główne założenia, przy których oszacowano wymaganą liczebność prób KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, w zakresie porównania PEMBRO+SoC vs PBO+SoC, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Założenia dotyczące mocy statystycznej w badaniach z randomizacją; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

Badanie (źródło)	Ocena ¹	Opis
KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)	Tak	Zgodnie z ostatecznie zatwierdzonym protokołem² zaplanowano włączenie 1579 pacjentów, w tym ok. 1235 pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 (78% populacji) i 551 pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 (35% populacji). Oszacowano, że w analizie końcowej: ▪ w populacji ITT badania wystąpi ok. 1358 zdarzeń OS, co pozwoli na uzyskanie mocy statystycznej wykrycia HR = 0,83 (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH), przy poziomie istotności statystycznej $\alpha = 0,008$ w teście jednostronnym, wynoszącej 84%; ▪ w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 wystąpi ok. 1057 zdarzeń OS, co przy zakładanym $\alpha = 0,017$ w teście jednostronnym, pozwoli uzyskać moc wykrycia HR = 0,81 równą 90%; ▪ w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 wystąpi ok. 463 zdarzenia OS, co przy zakładanym $\alpha = 0,017$ w teście jednostronnym, pozwoli uzyskać moc wykrycia HR = 0,73 równą 87%. W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródkresowej i analizy końcowej. Analiza <i>interim</i> miała zostać przeprowadzona po wystąpieniu ok. 403 zdarzeń OS w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 10 i upływie ok. 12 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta włączonego do badania. <u>Ostatecznie wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH zostały spełnione w analizie <i>interim</i> (EPAR Keytruda 2023)³.</u>
KEYNOTE-062	Tak	Zgodnie z ostatecznie zatwierdzonym protokołem⁵ zaplanowano włączenie 750 pacjentów (łącznie do 3 ramion badania). Oszacowano, że: ▪ porównanie PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH w populacji ITT (PD-L1 CPS ≥ 1) będzie miało moc ok. 91% wykrycia HR = 0,65 w ocenie PFS, przy zakładanym $\alpha = 0,10\%$ w teście jednostronnym; ▪ porównanie PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH w populacji ITT (PD-L1 CPS ≥ 1) będzie miało moc ok. 91% wykrycia HR = 0,70 w ocenie OS, przy zakładanym $\alpha = 1,25\%$ w teście jednostronnym; ▪ porównanie PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 10 będzie miało moc ok. 80% (73%) wykrycia HR = 0,58 (0,60) w ocenie OS, przy zakładanym $\alpha = 0,75\%$ w teście jednostronnym.

- 1 czy przyjęto założenia dotyczące mocy statystycznej w ocenie najważniejszych punktów końcowych badania i w oparciu o nie oszacowano odpowiednią liczebność populacji badania?;
- 2 z uwzględnieniem 6 poprawek, data zatwierdzenia: 28.09.2022;
- 3 leczenie PEMBRO+CTH związane było z istotną statystycznie poprawą OS, PFS wg BICR, i ORR wg BICR w populacjach z PD-L1 CPS ≥ 10 , ≥ 1 i w populacji ITT, w porównaniu z PBO+CTH;
- 4 w tabeli podano wyłącznie informacje dotyczące porównania ramion PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; pominięto dane dotyczące ramienia, w którym pacjenci otrzymywali pembrolizumab w monoterapii oraz porównań z udziałem tego ramienia;
- 5 ostatnia poprawka – nr 062-12 (poprawka nr 062-13 dotyczyła wyłącznie Wielkiej Brytanii)

W obu badaniach ocenie poddano przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) oraz inne najważniejsze wyniki onkologiczne – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*),

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*) oraz czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*). Ponadto, w obu badaniach prowadzono analizę bezpieczeństwa i ocenę jakości życia związane ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *Health-Related Quality of Life*), przy czym wyniki oceny HRQoL w poszukiwanej populacji z PD-L1 CPS ≥ 1 były dostępne wyłącznie z badania KEYNOTE-062. Pełna lista ocenianych punktów końcowych wraz z ich definicjami przedstawiona jest w tabelarycznej charakterystyce badań, zamieszczonej w załączniku.

W analizach skuteczności klinicznej obu badań pacjentów analizowano w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji – zgodnie z regułą ITT (ang. *Intention-to-Treat*); w badaniu KEYNOTE-859 dotyczyło to zarówno w populacji ITT (nieselekcjonowanej względem stopnia ekspresji PD-L1), jak i w poszukiwanej populacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 . Bezpieczeństwo oceniano w populacjach pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, zgodnie z rzeczywiście otrzymanym leczeniem (populacja APaT [ang. *All Patients as Treated*]). Jakość życia związaną ze zdrowiem w badaniu KEYNOTE-062 oceniano w populacjach pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i wypełnili dany kwestionariusz/skalę.

W badaniu KEYNOTE-859 analizę główną wyników stanowi pierwsza analiza śródkresowa, którą przeprowadzono zgodnie z protokołem, i która spełniła wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; data odcięcia danych do analizy (DCO) 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy. Po wspomnianej analizie *interim* przeprowadzono dodatkowo dwie analizy w wydłużonych okresach obserwacji, o charakterze eksploracyjnym: przy DCO 22.08.2023 (mediana okresu obserwacji 41,6 miesiąca) i DCO 27.09.2024 (mediana okresu obserwacji 54,8 miesiąca). W badaniu KEYNOTE-062 analizę główną wyników stanowi zaplanowana analiza końcowa, przeprowadzona przy DCO 26.03.2019, mediana okresu obserwacji 29,4 miesiąca. Po analizie końcowej przeprowadzono dodatkowo jedną analizę w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym: przy DCO 19.04.2021, mediana okresu obserwacji 54,3 miesiąca.

Informacje dotyczące głównych założeń i terminów wymienionych wyżej analiz, wraz z medialnymi okresami obserwacji oraz publikacjami źródłowymi, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Analizy przeprowadzone w ramach badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Analiza	Termin wykonania	Główne założenia	Czas wykonania, okres obserwacji	Źródła danych
KEYNOTE-859				

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Analiza	Termin wykonania	Główne założenia	Czas wykonania, okres obserwacji	Źródła danych
Pierwsza analiza <i>interim</i>	- po wystąpieniu ok. 403 zdarzeń OS w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 10 - po upływie ≥ 12 miesięcy obserwacji od randomizacji ostatniego włączonego pacjenta	- analiza śródkresowa OS w populacji z PD-L1 CPS ≥ 10, ≥ 1 i ITT (testy hipotez wg predefiniowanej hierarchii)¹ - analiza końcowa PFS i ORR w populacji z PD-L1 CPS ≥ 10, ≥ 1 i ITT (testy hipotez wg predefiniowanej hierarchii)¹ - analiza DoR wg RECIST 1.1 w ocenie BICR w populacji z PD-L1 CPS ≥ 10, ≥ 1 i ITT (statystyka opisowa)¹ - analiza bezpieczeństwa (statystyka opisowa)	DCO 03.10.2022 Mediana 31,0 miesięcy (IQR: 23,0; 38,3) ²	<i>Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2023b</i>
Pierwsza analiza w wydłużonym okresie obserwacji	po dodatkowych 11 miesiącach obserwacji od poprzedniej analizy	analiza opisowa OS, PFS, ORR, DoR i bezpieczeństwa w wydłużonej obserwacji	DCO 22.08.2023 Mediana 41,6 miesiąca (zakres: 33,6; 48,9)	<i>Rha 2024, Wy- rwich 20254</i>
Druga analiza w wydłużonym okresie obserwacji	po dodatkowych 13 miesiącach obserwacji od poprzedniej analizy	analiza opisowa OS, PFS, ORR, DoR i bezpieczeństwa w wydłużonej obserwacji	DCO 27.09.2024 Mediana: 54,8 miesiąca (IQR: 46,8; 62,1)	<i>Rha 2025</i>
KEYNOTE-062³				
Analiza końcowa ⁴	- po wystąpieniu 415 zdarzeń OS w grupach PEMBRO+CTH i PBO+CTH w populacji ITT (PD-L1 CPS ≥ 1) - po upływie 22 miesięcy od randomizacji ostatniego włączonego pacjenta	- analiza końcowa PFS, OS i ORR w populacji ITT, tj. z PD-L1 CPS ≥ 1 (testy hipotez wg predefiniowanej hierarchii)⁵ - analiza końcowa OS w populacji z PD-L1 CPS ≥ 10 (testy hipotez wg predefiniowanej hierarchii) - analiza DoR w populacji ITT, tj. z PD-L1 CPS ≥ 1 (statystyka opisowa) - analiza bezpieczeństwa (statystyka opisowa)	DCO 26.03.2019, Mediana: 29,4 miesiąca (zakres: 22,0; 41,3)	<i>Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022</i>
Analiza w wydłużonym okresie obserwacji	po dodatkowych 25 miesiącach obserwacji	analiza opisowa OS, PFS i bezpieczeństwa w wydłużonej obserwacji	DCO 19.04.2021, Mediana: 54,3 mies. (zakres: 46,8; 66,1)	<i>Wainberg 2022</i>

- 1 w analizie *interim* zostały spełnione wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH (EPAR Keytruda 2023);
- 2 mediana podana w publikacji *Rha 2023a*, dla okresu obserwacji zdefiniowanego jako „czas od randomizacji do DCO”; w EPAR Keytruda 2023 podano mediany okresu obserwacji zdefiniowanego jako „czas od randomizacji do daty zgonu lub zamknięcia bazy danych, jeżeli uczestnik nadal żyje”, przy DCO 03.10.2022: w populacji ITT – 12,0 (zakres: 0,1; 45,9) mies. (12,9 [zakres: 0,2; 45,9] vs 11,6 (0,1; 45,5) mies. w grupach PEMBRO+CTH vs PBO+CTH), w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 – 11,9 (zakres: 0,1; 45,9) mies. (13,0 [zakres: 0,2; 45,9] vs 11,5 [zakres: 0,1; 45,5] w grupach PEMBRO+CTH vs PBO+CTH);
- 3 w tabeli podano wyłącznie informacje dotyczące porównania ramion PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; pominięto dane dotyczące ramienia, w którym pacjenci otrzymywali pembrolizumab w monoterapii oraz porównań z udziałem tego ramienia;
- 4 analiza końcowa została poprzedzona dwiema zaplanowanymi w protokole analizami *interim*, których wyniki nie zostały opublikowane;
- 5 ostatecznie nie przeprowadzono formalnego testu hipotezy statystycznej w ocenie ORR (z uwagi na niewykazanie przewagi PEMBRO+CTH nad PBO+CTH dla wyników poprzedzających ORR w przyjętej protokołem hierarchii hipotez)

W obu badaniach przeprowadzono poprawną, centralną randomizację do porównywanych grup, za pomocą zdalnych, interaktywnych systemów odpowiedzi, co umożliwiło właściwe ukrycie kodu randomizacji. W obu próbach randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją wg istotnych, potencjalnych

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

czynników zakłócających: regionu geograficznego, schematu chemioterapii wskazanej przed randomizacją oraz statusu choroby (nieresekcyjna, miejscowo zaawansowana vs przerzutowa) w badaniu *KEYNOTE-062* i ekspresji PD-L1 ($CPS < 1$ vs ≥ 1) w badaniu *KEYNOTE-859*.

W obu badaniach włączonych do przeglądu zastosowano podwójne zaślepienie. W grupach kontrolnych (PBO+CTH) pacjenci otrzymywali, poza chemioterapią, placebo imitujące pembrolizumab – wlewy dożylnie soli fizjologicznej. Zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji, a oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST 1.1 dokonywała centralna komisja (*KEYNOTE-859*) lub radiolog (*KEYNOTE-062*) nieznający przypisanego w randomizacji schematu leczenia.

W przypadku obu badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przepływu pacjentów, w tym liczb chorych utraconych z obserwacji.

Ze względu na prawidłowy sposób randomizacji, zastosowanie podwójnego zaślepienia oraz opis wykluczenia pacjentów, obu próbom przyznano najwyższą możliwą ocenę w skali Jadada – 5 punktów. Wyniki wspomnianej oceny, wraz ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi procedury randomizacji i zaślepienia, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
<i>KEYNOTE-859</i> (<i>Rha 2023a</i> , <i>EPAR Keytruda</i> 2023)	5/5 (R2;B2;W1)	Randomizacja centralna, metodą permutacji blokowej (blok 4-elementowy), przeprowadzona za pomocą interaktywnego głosowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive voice-response system</i>), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, ze stratyfikacją. Czynniki stratyfikacji: - region geograficzny (Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata); - ekspresja PD-L1 w tkance guza nowotworowego, wyrażona oceną PD-L1 CPS (ang. <i>Combined Positive Score</i>): < 1 vs ≥ 1; - schemat chemioterapii, wybrany przez badacza przed randomizacją (FP vs CAPOX)	Podwójne zaślepienie: pacjenta, badaczy (osoby zaangażowane w podawanie ocenianego leku i ocenę kliniczną pacjentów) oraz osób gromadzących i analizujących dane, w tym reprezentantów sponsora badania. Pembrolizumab i dopasowane do niego placebo były przygotowywane i wydawane przez niezaślepionego farmaceutę lub inny, wykwalifikowany personel ośrodka, w sposób uniemożliwiający odślepienie pacjentów i badaczy. Ponadto: wynik oceny ekspresji PD-L1 nie był znany w	Tak

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
			ośrodkach uczestniczących w badaniu	
			ocena odpowiedzi i progresji wg RECIST 1.1 była dokonywana przez niezależną, zaślepioną, centralną komisję (BICR; ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)	
		Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego głosowego / zintegrowanego sieciowego systemu odpowiedzi (ang. <i>interactive voice response system / integrated web response system [IVRS/IWRS]</i>), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH ze stratyfikacją.	Podwójne zaślepienie: w ramionach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) stosowano zaślepienie pacjentów, personelu ośrodka oraz reprezentantów sponsora badania. Pembrolizumab i dopasowane do niego placebo były przygotowywane i wydawane przez niezależnego farmaceutę lub inny, wykwalifikowany personel ośrodka, w sposób uniemożliwiający odślepienie pacjentów i badaczy.	
KEYNOTE-062	5/5 (R2;B2;W1)	Czynniki stratyfikacji: - region geograficzny (Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata); - status choroby: nieresekcyjna, miejscowo zaawansowana vs przerzutowa; - pochodna fluoropirymidyny wskazana przez badacza przed randomizacją, jako składowa schematu chemioterapii: 5-fluorouracyl vs kapecytabina	Ponadto: - ocena radiologiczna była dokonywana centralnie, przez zaślepionego radiologa; - dane gromadzone w bazie danych były zakodowane względem wyniku alokacji.	Tak

Badania KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859 przeprowadzono, biorąc pod uwagę daty włączenia lub randomizacji pierwszego pacjenta oraz daty zakończenia badań, odpowiednio w okresach 09.2015–06.2022 oraz 11.2018–03.2024.

W badaniu KEYNOTE-859 randomizacji poddano 1579 pacjentów, a leczenie rozpoczęło ponad 99% z nich; w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 randomizacji poddano 1235 pacjentów, z czego co najmniej 1 dawkę leku w badaniu również otrzymało > 99%. W badaniu KEYNOTE-062 randomizacji do grup PEMBRO+CTH lub PBO+CTH poddano łącznie 507 osób, a leczenie rozpoczęło > 97% z nich.

Na dzień odcięcia danych do analiz głównych oraz analiz zaktualizowanych w obu analizowanych badaniach z randomizacją pacjenci w grupach PEMBRO+CTH przerywali leczenie nieco rzadziej, niż pacjenci

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

w grupach PBO+CTH; na dzień odcięcia danych do analiz w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji leczenie przerwało, odpowiednio, 89% vs 95% chorych w badaniu *KEYNOTE-859* i 88% vs 93% pacjentów w badaniu *KEYNOTE-062*. Opisana dysproporcja wynikała przede wszystkim z większej liczby zdarzeń progresji choroby, radiologicznej i klinicznej, w grupach kontrolnych, przy nieco częstszym kończeniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w grupach PEMBRO+CTH; pozostałe przyczyny przerywania leczenia były rzadkie i ogółem zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami. Konsekwentnie, odsetki pacjentów, którzy w dniach odcięcia danych do analiz kontynuowali leczenie lub ukończyli zaplanowaną w badaniach, maksymalną liczbę cykli, były w obu próbach wyższe w grupach PEMBRO+CTH, w porównaniu z grupami kontrolnymi; na dzień odcięcia danych do analiz w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji leczenie kontynuowało lub zakończyło zaplanowaną liczbę cykli, odpowiednio, 10,5% vs 4,7% pacjentów w badaniu *KEYNOTE-859* oraz 9,3% vs 2,3% pacjentów w badaniu *KEYNOTE-062*.

W obu opisywanych badaniach z randomizacją obserwacja była wysoce kompletna; z obserwacji utraciono po 1 chorym z obu grup badania *KEYNOTE-859* i tylko 1 pacjenta z obserwacji wydłużonej z grupy PEMBRO+CTH badania *KEYNOTE-062*.

W kolejnej tabeli zebrano informacje dotyczące przepływu pacjentów w badaniach *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. W tabeli uwzględniono dane odnoszące się do analiz głównych z obu badań oraz do analiz przeprowadzonych w najdłuższych dostępnych okresach obserwacji.

Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Etap badania	KEYNOTE-859				KEYNOTE-062			
	DCO 03.10.2022 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)		DCO 27.09.2024 (Rha 2025)		DCO 26.03.2019 (Shitara 2020)		DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022)	
	PEMBRO+CTH, n (%*)	PBO+CTH, n (%*)	PEMBRO+CTH, n (%*)	PBO+CTH, n (%*)	PEMBRO+CTH, n (%*)	PBO+CTH, n (%*)	PEMBRO+CTH, n (%*)	PBO+CTH, n (%*)
Ramy czasowe badania	08.11.2018 – 20.03.2024 ¹				18.09.2015 – 06.06.2022 ³			
Skrining	Ogółem skringowi poddano 2409 pacjentów. Na tym etapie wykluczono 830 osób, z powodu: niespełnienia kryteriów włączenia (n = 828); zgonu (n = 1); wycofania zgody na udział w badaniu (n = 1). ²				Ogółem skringowi poddano 1787 pacjentów. Na tym etapie wykluczono 1024 osoby, z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia; 256 pacjentów przypisano losowo do grupy pembrolizumabu w monoterapii (nieuwzględnionej w analizie własnej).			
Pacjenci poddani randomizacji	ITT: 1579 CPS ≥ 1: 1235		ITT: 1579 CPS ≥ 1: 1235		507*		507*	
	ITT: 790 (100%) CPS ≥ 1: 618 (100%)	ITT: 789 (100%) CPS ≥ 1: 617 (100%)	ITT: 790 (100%) CPS ≥ 1: 618 (100%)	ITT: 789 (100%) CPS ≥ 1: 617 (100%)	257 (100%)	250 (100%)	257 (100%)	250 (100%)
Rozpoczęli leczenie	ITT: 785 (99,4%) CPS ≥ 1: 615 (99,5%)	ITT: 787 (99,7%) CPS ≥ 1: 616 (99,8%)	ITT: 785 (99,4%) CPS ≥ 1: 615 (99,5%)	ITT: 787 (99,7%) CPS ≥ 1: 616 (99,8%)	251 ⁴ (97,7%)	244 (97,6%)	251 (97,7%)	244 (97,6%)
Nie rozpoczęli leczenia, przyczyny:	ITT: 5 (0,6%)	ITT: 2 (0,3%)	ITT: 5 (0,6%)	ITT: 2 (0,3%)	6* (2,3%)	6* (2,4%)	6* (2,3%)	6* (2,4%)
▪ zgon	4 (0,5%)	0	4 (0,5%)	0	bd.	bd.	bd.	bd.
▪ decyzja lekarza	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)				
▪ wycofanie zgody	0	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)				
▪ utrata z obserwacji	0	0	0	0				
Ukończyli lub kontynuują leczenie	ITT: 100* (12,7%) CPS ≥ 1: 86* (13,9%)	ITT: 45* (5,7%) CPS ≥ 1: 30* (4,9%)	ITT: 83* (10,5%) CPS ≥ 1: 72* (9,1%)	ITT: 37* (4,7%) CPS ≥ 1: 26* (3,3%)	25* (9,7%)	7* (2,8%)	24* (9,3%)	6* (2,3%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Etap badania	KEYNOTE-859				KEYNOTE-062			
	DCO 03.10.2022 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)		DCO 27.09.2024 (Rha 2025)		DCO 26.03.2019 (Shitara 2020)		DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022)	
	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)
▪ ukończyli	ITT: 60 (7,6%) CPS ≥ 1: 52 (8,4%)	ITT: 24 (3,0%) CPS ≥ 1: 13 (2,1%)	ITT: 83 (10,5%) CPS ≥ 1: 72 (9,1%)	ITT: 36 (4,6%) CPS ≥ 1: 25 (3,2%)	16 (6,2%)	4 (1,6%)	24 (9,3%)	6 (2,3%)
▪ kontynuują	ITT: 40 (5,1%) CPS ≥ 1: 34 (5,5%)	ITT: 21 (2,7%) CPS ≥ 1: 17 (2,8%)	ITT: 0 CPS ≥ 1: 0	ITT: 1 (0,1%) CPS ≥ 1: 1 (0,1%)	9 (3,5%)	3 (1,2%)	0	0
Przerwali leczenie, przyczyny:	ITT: 685 (86,7%)	ITT: 742 (94,0%)	ITT: 703 (89,0%)	ITT: 750 (95,1%)	226 (87,9%)	237 (94,8%)	227 (88,3%)	238 (92,6%)
▪ AEs	103 (13,0%)	89 (11,3%)	101 (12,8%)	85 (10,8%)	38 (14,8%)	31 (12,4%)	39 (15,2%)	31 (12,1%)
▪ progresja choroby	421 (53,3%)	474 (60,1%)	436 (55,2%)	492 (62,4%)	113 (44,0%)	130 (52,0%)	156 (60,7%)	180 (70,0%)
▪ progresja kliniczna	94 (11,9%)	100 (12,7%)	91 (11,5%)	97 (12,3%)	42 (16,3%)	50 (20,0%)		
▪ odpowiedź całkowita	3 (0,4%)	1 (0,1%)	4 (0,5%)	1 (0,1%)	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)	0 (0%)
▪ utrata z obserwacji	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0	0	1 (0,4%)	0 (0%)
▪ przyjęcie leku niedozwolonego protokołem	0	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)	0	0	4 (1,6%)	4 (1,6%)
▪ rozpoczęcie innego leczenia p/nowotworowego	10 (1,3%)	11 (1,4%)	9 (1,1%)	10 (1,3%)	0	0	0	0 (0%)
▪ decyzja lekarza	13 (1,6%)	14 (1,8%)	17 (2,2%)	12 (1,5%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
▪ wycofanie zgody	39 (4,9%)	51 (6,5%)	43 (5,4%)	51 (6,5%)	24 (9,3%)	21 (8,4%)	24 (9,3%)	21 (8,2%)
▪ naruszenie protokołu	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)	0	7 (2,7%)	4 (1,6%)	1 (0,4%)	0 (0%)
▪ inna	0	0	0	0			1 (0,4%) ⁵	1 (0,4%) ⁵

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Etap badania	KEYNOTE-859				KEYNOTE-062			
	DCO 03.10.2022 (<i>Rha 2023a</i> , <i>EPAR Keytruda 2023</i>)		DCO 27.09.2024 (<i>Rha 2025</i>)		DCO 26.03.2019 (<i>Shitara 2020</i>)		DCO 19.04.2021 (<i>Wainberg 2022</i>)	
	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)
Populacja oceny skuteczności (ITT)	ITT: 790 (100%) <i>CPS ≥ 1</i> : 618 (100%)	ITT: 789 (100%) <i>CPS ≥ 1</i> : 617 (100%)	ITT: 790 (100%) <i>CPS ≥ 1</i> : 618 (100%)	ITT: 789 (100%) <i>CPS ≥ 1</i> : 617 (100%)	257 (100%)	250 (100%)	257 (100%)	250 (100%)
Populacja oceny bezpieczeństwa (APaT)	785	787	785	787	250 ⁴	244	250	244

* obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacjach źródłowych;

1 08.11.2018 – data włączenia pierwszego pacjenta do badania, 24.06.2021 – data randomizacji/rozpoczęcia leczenia ostatniego pacjenta włączonego do badania, 03.03.2025 – data zakończenia badania wg danych dostępnych w rejestrze *ClinicalTrial.gov* (rekord nr NCT03675737, stan na dzień 12.08.2025);

2 w *EPAR Keytruda 2023* zamieszczono informację o jednym dodatkowym pacjencie wykluczonym na etapie skringingu z powodu niezarejestrowania jego statusu (łącznie n = 831 pacjentów wykluczonych na etapie skringingu); podana liczba pacjentów poddanych skringingowi i randomizowanych była taka sama jak w publikacji *Rha 2023a*;

3 18.09.2015 – data randomizacji pierwszego pacjenta, 26.05.2017 – data randomizacji ostatniego pacjenta, 06.06.2022 – data zakończenia badania wg danych dostępnych w rejestrze *ClinicalTrial.gov* (rekord nr NCT02494583, stan na dzień 12.08.2025);

4 jeden pacjent leczony PEMBRO+CTH był liczony w grupie PEMBRO (w monoterapii; grupa nieuwzględniona w analizie własnej);

5 nieprzestrzeganie procedur badania (*study nonadherence*)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach z randomizacją *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – RoB2. Wyniki tej analizy dla najważniejszych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
KEYNOTE-859						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
KEYNOTE-062						
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	Średnie	Średnie
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione na niskie w przypadku wszystkich ocenionych punktów końcowych. W obu badaniach proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo, z utajeniem kodu randomizacji (randomizacja centralna, przy użyciu interaktywnych systemów komputerowych), ze stratyfikacją wg potencjalnych czynników zakłócających. Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami PEMBRO+CTH i PBO+CTH w obu włączonych próbach klinicznych.

W obu badaniach zastosowano podwójne zaślepienie względem stosowanej interwencji, obejmujące pacjentów i badaczy. Radiologiczną ocenę odpowiedzi/progresji w obu badaniach przeprowadzono wg kryteriów RECIST 1.1, w sposób zaślepiony (ocena BICR lub zaślepiony radiolog, odpowiednio w badaniach *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*). W ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody analityczne – skuteczność kliniczną oceniano w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, w grupach zgodnych z jej wynikiem (analiza ITT). Ocenę bezpieczeństwa prowadzono natomiast w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co

najmniej jedną dawkę leku, zgodnie z otrzymanym leczeniem (populacja APaT). Ocenę HRQoL, dostępną w poszukiwanej populacji z PD-L1 CPS ≥ 1 tylko z badania *KEYNOTE-062*, przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i wypełnili dany kwestionariusz / skalę – z uwagi na istotny, potencjalny wpływ tolerancji leczenia przez pacjenta na ten punkt końcowy, analiza zgodna z otrzymanym leczeniem wydaje się zasadna również w przypadku HRQoL. Ryzyko odstępstw od zaplanowanej interwencji, które mogłyby być skutkiem wiedzy o otrzymywanym leczeniu oceniono zatem jako niskie dla wszystkich analizowanych wyników.

Dla większości punktów końcowych uwzględnionych w analizie dane były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Z obserwacji zostali utraceni tylko nieliczni pacjenci (po 1 z obu grup badania *KEYNOTE-859* i tylko 1 pacjent z obserwacji wydłużonej z grupy PEMBRO+CTH badania *KEYNOTE-062*). Zgodnie z przyjętymi założeniami, analizy skuteczności klinicznej (OS, PFS, ORR) w obu badaniach przeprowadzono zgodnie z podejściem ITT, w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, a bezpieczeństwo analizowano w populacjach chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku (APaT), które w obu badaniach były wysoce zbliżone do populacji ITT (99,6% i 97,4% populacji ITT, odpowiednio w badaniach *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*). Podobnie, tylko nieznacznie mniej pacjentów niż w populacji ITT uwzględniono w populacji oceny HRQoL w badaniu *KEYNOTE-062* (96% populacji ITT). Ryzyko *bias* wynikającego z nadmiernej lub selektywnej utraty pacjentów z badań oceniono zatem jako niskie dla wszystkich punktów końcowych.

W analizie ocenianych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody pomiaru, w przypadku OS istnieje jedna metoda pomiaru, a występowanie progresji choroby i odpowiedź na leczenie było oceniane w sposób zaślepiiony, przy użyciu powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST 1.1. Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą wypełnianych przez pacjenta, zwalidowanych kwestionariuszy, odpowiednich dla analizowanej populacji, a w ramach analizy bezpieczeństwa 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.

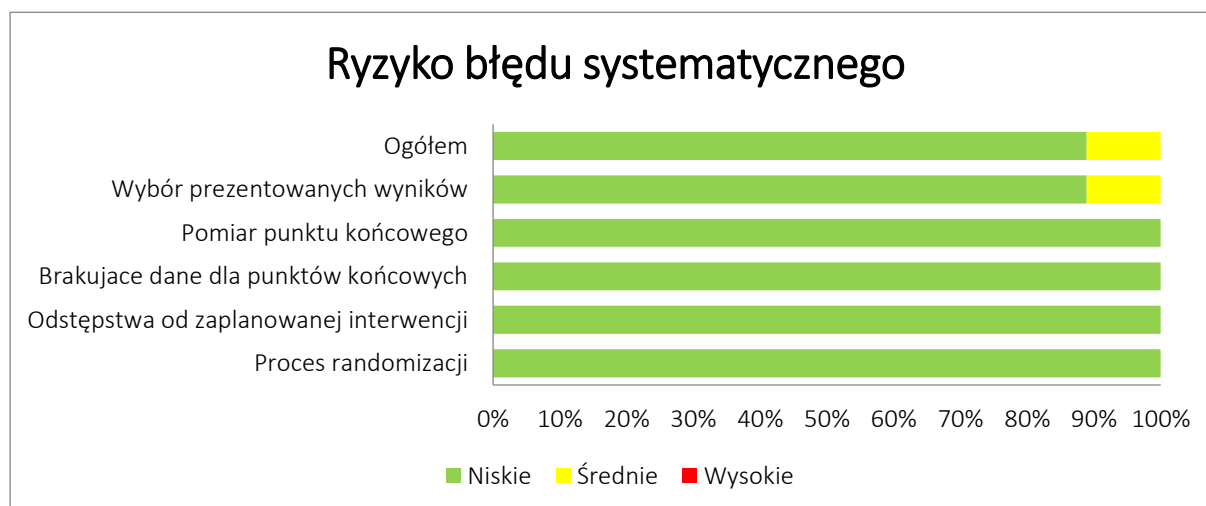
W zakresie oceny OS, PFS, ORR i bezpieczeństwa analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołami badania i planami analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikającego z ryzyka selektywnego doboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wymienionych punktów końcowych. Zwiększone

ryzyko błędu (ryzyko średnie) w omawianej domenie stwierdzono jedynie w odniesieniu do oceny HRQoL w badaniu *KEYNOTE-062*, z uwagi na ograniczenie zakresu opublikowanych wyników w stosunku do zakresu oceny zaplanowanej w protokole badania, przy braku uzasadnienia dokonanego wyboru.

Ogółem ryzyko błędów systematycznych wg ROB2, ocenione dla badań z randomizacją włączonych do porównania PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, było niskie dla OS, PFS, ORR i oceny bezpieczeństwa oraz średnie w ocenie HRQoL. Należy przy tym podkreślić, że w badaniu *KEYNOTE-859*, przeprowadzonym w populacji ITT szerszej niż poszukiwana (bez względu na PD-L1 CPS), analizy skuteczności w subpopulacji PD-L1 CPS ≥ 1 także zostały przeprowadzone według reguły ITT (w grupach zgodnych z randomizacją w ramach subpopulacji PD-L1 CPS ≥ 1). Analizy OS, PFS i ORR w poszukiwanej subpopulacji były predefiniowane w protokole badania, ujęte w hierarchii hipotez statystycznych i uwzględnione w oszacowaniach liczebności populacji potrzebnej dla uzyskania odpowiedniej mocy testów statystycznych. Ekspresja PD-L1 (CPS < 1 vs CPS ≥ 1) stanowiła ponadto czynnik stratyfikacji w procedurze randomizacji, a z charakterystyki wyjściowej tej subpopulacji wynika, że uzyskana próba pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 była dobrze zbalansowana pod względem charakterystyk wyjściowych. Ogólnie pozytywna ocena jakości badania *KEYNOTE-859* dotyczy zatem również wyników uzyskanych w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 .

Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją włączonych do porównania PEMBRO+CTH vs PBO+CTH zilustrowano także na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia do badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* były spójne pod względem przyjętych kryteriów demograficznych i klinicznych. Do obu badań kwalifikowano pełnoletnich pacjentów obu płci, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Pacjenci włączani do obu badań nie mogli być uprzednio leczeni w stadium zaawansowanym/przerzutowym, z dopuszczonym wyjątkiem wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, pod warunkiem jej zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. Do obu badań włączano pacjentów z rakiem HER2-ujemnym; w obu badaniach HER2-ujemny status nowotworu zdefiniowano jako wynik 0 lub 1+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek HER2 : CEP17 < 2 w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH), przy czym badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji *in situ* (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka.

Jedyna potencjalnie istotna różnica w kryteriach włączenia pacjentów do badań, pomiędzy próbami *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* dotyczyła selekcji pacjentów na podstawie stopnia ekspresji ligandu PD-L1 w tkance nowotworowej. Do badania *KEYNOTE-859* włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie – tak zdefiniowana grupa pacjentów składała się na populację ITT tego badania (populacja *all-comers*, tj. nieselekcjonowana względem stopnia ekspresji PD-L1); z kolei do badania *KEYNOTE-062* rekrutowano wyłącznie pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 . Niemniej, jak już wyjaśniono w rozdziale 5.1, wyniki oceny skuteczności analizowanej terapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w tkance guza nowotworowego, stanowiącej docelową populację analizy własnej, dostępne były w obu włączonych badaniach, a analiza skuteczności w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 z badania *KEYNOTE-859* charakteryzuje się wiarygodnością równoważną wiarygodności analizy przeprowadzonej w populacji ITT tego badania. Wynik oceny ekspresji PD-L1 wg CPS w obu badaniach musiał być znany przed randomizacją, a w badaniu *KEYNOTE-859* wartość CPS (< 1 vs ≥ 1) stanowiła czynnik randomizacji. Wobec powyższego możliwe było wykonanie metaanaliz skuteczności w łącznej populacji badań z randomizacją z PD-L1 CPS ≥ 1 , a heterogeniczność populacji włączonych badań pod względem udziału chorych z PD-L1 CPS od 0 do < 1 dotyczy wyłącznie oceny bezpieczeństwa (z uwagi brak wyników oceny bezpieczeństwa w badaniu *KEYNOTE-859* w podgrupach wg PD-L1 CPS).

Pozostałe kryteria selekcji pacjentów były generalnie spójne pomiędzy analizowanymi badaniami. W obu próbach wymagano obecności choroby mierzalnej według RECIST 1.1, stanu sprawności 0 lub 1 wg ECOG, nieobecności aktywnych przerzutów do OUN i innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem, jak również nieobecności aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego, leczonych dużymi dawkami kortykosteroidów. Wymagano wykazania adekwatnej czynności narządowej, na podstawie wyników odpowiednich badań laboratoryjnych.

Szczegółowo najistotniejsze kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* zestawiono w tabeli.

Tabela 15. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją (na podstawie protokołów); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062
Kryteria włączenia	
Kryteria demograficzne	
Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej.	Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej.
Wiek ≥ 18 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody.	Wiek ≥ 18 lat (lub więcej, odpowiednio do prawa miejscowego) w dniu wyrażenia świadomej zgody.
Rozpoznanie, typ histologiczny, stadium zaawansowania	
Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.
Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję.	Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję.
Biomarkery molekularne	
Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik testu immunohistochemicznego (IHC) oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik testu fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH; stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 < 2 , przy średniej liczbie kopii HER2 $< 4,0$ sygnałów/komórkę); badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka.	Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik IHC oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik FISH (stosunek HER2 : CEP17 < 2). badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka.
Znany stan ekspresji ligandu PD-L1 w tkance guza nowotworowego. ¹	Rak PD-L1-dodatni ¹ , zdefiniowany poprzez wynik <i>Combined Positive Score</i> (CPS) ≥ 1
Dostarczenie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej lub nowo uzyskanego materiału biopsyjnego (z biopsji gruboigłowej, wycinającej lub wycinkowej) zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniana. ²	
Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny biomarkera- PD-L1. ¹	Dostarczenie nowo pobranej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny biomarkera- PD-L1 ¹
Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej do oceny biomarkera – niestabilności mikrosatelitarnej (MSI).	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062
Wcześniejsze leczenie	
Brak wcześniejszego leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.	Brak wcześniejszego leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.
Stan ogólny i wydolność narządowa	
Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku.	Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku.
Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia: - czynność hematologiczna: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ lub $\geq 5,6\text{ mmol/l}$; - czynność nerek: stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) $\geq 60\text{ ml/min}$; u pacjentów stosujących cisplatynę lub oksaliplatynę – klirens kreatyniny odpowiedni do wymagań określonych w charakterystyce stosowanego odpowiedniego produktu leczniczego; nie mniej niż 30 ml/min; - czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $> 1,5 \times \text{GGN}$: bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times \text{GGN}$; AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów z przerzutami do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$; stężenie albumin $\geq 2,5\text{ g/dl}$; - czynność układu krzepnięcia: INR lub PT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ – dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom PT/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych.	Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia: - czynność hematologiczna: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$ (dozwolone było przetoczenie krwi dla uzyskania wymaganego stężenia hemoglobiny); - czynność nerek: stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) $\geq 60\text{ ml/min}$; u pacjentów stosujących cisplatynę – klirens kreatyniny odpowiedni do wymagań określonych w charakterystyce stosowanego odpowiedniego produktu leczniczego; - czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $> 1,5 \times \text{GGN}$: bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times \text{GGN}$; AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów z przerzutami do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$; stężenie albumin $\geq 2,5\text{ g/dl}$; - czynność układu krzepnięcia: INR lub PT i aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ – dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom PT/PTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych.
Pozostałe	
Wyrażenie zgody na szczegółowe, określone odrębnie dla kobiet i mężczyzn wymagania mające na celu zapobieganie prokreacji i karmieniu piersią w okresie leczenia i określonym czasie po leczeniu.	Wyrażenie zgody na szczegółowe, określone odrębnie dla kobiet i mężczyzn wymagania mające na celu zapobieganie prokreacji i karmieniu piersią w okresie leczenia i określonym czasie po leczeniu.
Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.	Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062
Kryteria wykluczenia	
Rozpoznanie, typ histologiczny, stadium zaawansowania	
Rak żołądka o typie płaskonabłonkowym lub niezróżnicowanym.	Rak żołądka o typie płaskonabłonkowym lub niezróżnicowanym.
Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu, w przypadku stwierdzenia stanu stabilnego radiologicznie (tj. bez oznak progresji) w powtarzanych badaniach obrazowych wykonywanych przez co najmniej 4 ostatnie tygodnie, w okresie skringingu), stanu stabilnego klinicznie oraz braku konieczności leczenia steroidami przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.	Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu w przypadku stwierdzenia stanu stabilnego radiologicznie (bez oznak progresji w badaniach obrazowych, przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu oraz powrót objawów neurologicznych do stanu wyjściowego), braku nowych lub powiększających się przerzutów w mózgu oraz niestosowania steroidów przez co najmniej 7 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu; wyjątki nie dotyczyły pacjentów z karcynomatozą opon mózgowo-rdzeniowych, która była kryterium wykluczającym bez względu na stabilność kliniczną.
Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe	
Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.	Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.
Wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub lekiem ukierunkowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137).	Wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2.
Wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, z uwzględnieniem leków eksperymentalnych, w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację; wymagane było ustąpienie wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z poprzednio przyjmowanymi terapiami, do stopnia nasilenia ≤ 1 lub wyjściowego.	
Radioterapia w okresie 2 tygodni poprzedzających randomizację; wymagane było ustąpienie wszystkich działań niepożądanych związanych z wcześniejszą radioterapią, brak konieczności stosowania kortykosteroidów i nieobecność popromiennego zapalenia płuc; wcześniejsza palatywna radioterapia (≤ 2 tygodnie radioterapii) choroby poza ośrodkowym układem nerwowym była dozwolona, pod warunkiem zachowania co najmniej tygodniowego odstępu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.	Radioterapia w okresie 14 dni poprzedzających randomizację; wymagane było ustąpienie wszystkich działań niepożądanych związanych z wcześniejszą radioterapią

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062
Poważna nadwrażliwość (w stopniu nasilenia ≥ 3) na pembrolizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych pembrolizumabu.	
Znana, poważna nadwrażliwość (w stopniu nasilenia ≥ 3) na którykolwiek z leków stosowanych w badaniu w ramach chemioterapii (w tym na dożylnie stosowany 5-fluorouracyl lub doustną kapecytabinę) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych stosowanych leków cytotoksycznych.	
W przypadku pacjentów którzy mieliby być leczeni cisplatyną: ubytek słuchu w stopniu ≥ 2 w ocenie audiometrycznej.	
Inne terapie	
Poważna operacja, biopsja otwarta lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie leczenia; jeśli pacjent przebył poważną operację, wymagano wycofania się skutków ubocznych i/lub powikłań przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.	Poważna operacja, biopsja otwarta lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie leczenia
Przyjęcie żywej lub żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; dozwolone były szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów.	Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku, z określonymi wyjątkami.
Przebycie allogenicznego przeszczepienia tkanki lub narządu litego.	
Współistniejące stany lub choroby	
Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat; nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnkomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka <i>in situ</i> (np. raka piersi lub szyjki macicy), po przebyciu leczenia o założeniu radykalnym.	Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia. Nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnkomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry, którzy zostali poddani leczeniu z intencją radykalną ani chorych na raka szyjki macicy <i>in situ</i> .
Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych); terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie była uważana za leczenie ogólnoustrojowe i była dozwolona.	Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych); terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie była uważana za leczenie ogólnoustrojowe.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062
Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg prednizonu dziennie) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku.	Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg prednizonu dziennie) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) lub śródmiąższowa choroba płuc, wymagające leczenia steroidami, w wywiadzie lub aktualnie występujące.	Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) wymagające leczenia steroidami w wywiadzie lub aktualnie występujące.
Rozpoznana aktywna gruźlica w wywiadzie.	
Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.	Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.
Znane zakażenie HIV w wywiadzie; nie wymagano wykonania testów w kierunku zakażenia HIV, o ile nie było to wymagane przez lokalne organy sanitarne.	Znane zakażenie HIV w wywiadzie (zdefiniowane jako obecność przeciwciał HIV 1/2).
Wirusowe zapalenie wątroby typu B w wywiadzie (definiowane jako HBsAg+) lub znane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C (definiowane przez wykrycie HCV RNA [badanie jakościowe]); nie wymagano wykonania testów w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, o ile nie było to wymagane przez lokalne organy sanitarne.	Znane, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (definiowane jako HBsAg+) lub typu C (definiowane przez wykrycie HCV RNA [badanie jakościowe]).
Hipokaliemia, hipomagnezemia lub hipokalcemia.	
Aktualnie lub w wywiadzie: dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego.	Aktualnie lub w wywiadzie: dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego.
Wyściowo obecna neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia > 1.	
Rozpoznane zaburzenie psychiczne lub nadużywanie substancji, które mogłyby zaburzać zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania wymagań protokołu badania.	Rozpoznane zaburzenie psychiczne lub nadużywanie substancji, które mogłyby zaburzać zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania wymagań protokołu badania.
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 ujemnego, wymagane było wykonanie testu ciążowego z surowicy.	Kobiety o potencjale rozrodczym z dodatnim wynikiem testu ciążowego z moczu wykonanego w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki leku. Jeśli wynik testu ciążowego z moczu jest dodatni lub nie można go potwierdzić jako ujemnego, wymagane było wykonanie testu ciążowego z surowicy.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062
Ciąża, karmienie piersią lub planowana prokreacja w przewidywanym okresie trwania badania (od wizyty skringowej do 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii i 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.	Ciąża, karmienie piersią lub planowana prokreacja w przewidywanym okresie trwania badania (od wizyty skringowej do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu.
Udział (trwający lub przeszły) w innym badaniu klinicznym oceniającym eksperymentalne leki lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badanego leczenia; pacjenci pozostający w obserwacji po zakończeniu leczenia eksperymentalnego (<i>follow-up phase</i>) mogli być włączeni, pod warunkiem zachowania 4 tygodni odstępu od ostatniej dawki.	Udział (trwający lub przeszły) w innym badaniu klinicznym oceniającym eksperymentalne leki lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badanego leczenia.
1 stan ekspresji PD-L1 w tkance guza nowotworowego musiał być znany przed randomizacją; 2 bloczki tkankowe utrwalone w formalinie i zatopione w parafinie (FFPE) były preferowane względem szkiełek mikroskopowych; nowo pobrane biopsje były preferowane względem materiału archiwalnego; w przypadku przesyłania niebarwionych skrawków mikroskopowych wymagano dostarczenia świeżo przygotowanych skrawków do laboratorium wykonującego badanie w ciągu 14 dni od daty ich sporządzenia	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach włączonych do analizy randomizacji poddano łącznie 2086 chorych z rozpoznaniem HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego: 1047 do leczenia PEMBRO+CTH i 1039 do kontrolnej terapii PBO+CTH. W zakresie populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 łącznie randomizowano 1742 pacjentów, odpowiednio 875 i 867 do grup PEMBRO+CTH i PBO+CTH. Z uwagi na znaczną dysproporcję w liczebności pacjentów pomiędzy włączonymi próbami, w łącznej populacji ITT włączonych badań z randomizacją, jak również łącznej populacji chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 , przeważają pacjenci z badania KEYNOTE-859 (stanowiący, odpowiednio, 76% i 71% łącznej populacji ITT i łącznej populacji z PD-L1 CPS ≥ 1).

Populacje badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 były spójne pod względem wieku (mediana wieku około 62 lat), przy zbliżonej proporcji płci – ok. 30% kobiet. Włączone badania różniły się odsetkowymi udziałami pacjentów zrekrutowanych w poszczególnych regionach geograficznych: pacjenci zrekrutowani w Europie Zachodniej, Izraelu, Ameryce Północnej i Australii stanowili mniej niż 30% populacji badania KEYNOTE-859 (26% populacji ITT i 27% subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1) i ponad połowę (58%) próby KEYNOTE-062; z kolei chorzy włączeni w Azji stanowili ponad 30% populacji badania KEYNOTE-859 (33% populacji ITT i 32% subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1) i 25% próby KEYNOTE-062. Badanie KEYNOTE-859 charakteryzowało się ponadto niższym udziałem pacjentów w lepszym stanie sprawności (ECOG 0 – 37% w populacji ITT i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1), w porównaniu z badaniem KEYNOTE-062 (46%).

W obu analizowanych próbach przeważali pacjenci z guzem pierwotnie zlokalizowanym w żołądku (79% i 77% w badaniu KEYNOTE-859, odpowiednio w populacji ITT i z PD-L1 CPS ≥ 1 vs 69% w KEYNOTE-062), przy nieco niższym udziale pacjentów z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego w badaniu KEYNOTE-859, w porównaniu z badaniem KEYNOTE-062 (odpowiednio 21% i 23% vs 30%). Ponadto, w populacji obu badań zdecydowanie dominowali pacjenci z chorobą w stadium przerzutowym w momencie włączenia do badania (po 96% w populacji ITT i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 badania KEYNOTE-859 i 94% w próbie KEYNOTE-062). W populacji ITT badania KEYNOTE-859 nieznacznie odsetek pacjentów z rakiem rozlanym był nieznacznie wyższy, niż odsetek pacjentów z rakiem typu jelitowego (odpowiednio 39% i 35%), przy jednakowym udziale wymienionych typów w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 , natomiast w populacji badania KEYNOTE-062 typ rozlany występował nieco rzadziej niż typ jelitowy (odpowiednio 38% i 41%).

W badaniu *KEYNOTE-859* pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1 stanowili 83,5% populacji ITT, a w badaniu *KEYNOTE-062* – 100%, zgodnie z przyjętymi w tym badaniu kryteriami włączenia; udział pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 w łącznej populacji ITT analizowanych badań wynosi 83,5%. Jak zaznaczono w poprzednich rozdziałach, w badaniu *KEYNOTE-859* dokonano odrębnej oceny skuteczności w populacji z PD-L1 CPS ≥ 1 , której wyniki ekstrahowano do analizy własnej. Odsetek pacjentów z rakiem o statusie MSI-H był w obu badaniach niski (po 5% w populacji ITT i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 badania *KEYNOTE-859* i 7% w próbie *KEYNOTE-062*).

Z uwagi na różnice pomiędzy badaniami pod względem dozwolonych protokołami badań schematów chemioterapii schemat CAPOX otrzymywali pacjenci tylko w próbie *KEYNOTE-859* (po 86% pacjentów w populacjach ITT i z PD-L1 CPS ≥ 1), a wyłącznie w próbie *KEYNOTE-062* – schemat XP (62%). Dozwolony w obu badaniach schemat FP był częściej stosowany w badaniu *KEYNOTE-062* (38%), niż w badaniu *KEYNOTE-859* (po 14% w populacjach ITT i z PD-L1 CPS ≥ 1). W łącznej populacji ITT badań z randomizacją udziały poszczególnych schematów chemioterapii kształtowały się następująco: 65% – CAPOX, 20% – FP, 15% – XP; a w łącznej populacji chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 : 61% – CAPOX, 21% – FP, 18% – XP.

W każdym z analizowanych badań w wyniku randomizacji uzyskano grupy PEMBRO+CTH i PBO+CTH dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych oraz przypisanego przed randomizacją schematu chemioterapii. W badaniu *KEYNOTE-859* zrównoważenie wyjściowych charakterystyk uzyskano zarówno w populacji ITT, jak i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 .

Szczegółowo dostępne informacje w zakresie wyjściowych charakterystyk prób w badaniach *KEYNOTE-859* (dane dla populacji ITT i subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1) oraz *KEYNOTE-062* (populacja ITT, stanowiąca w całości populację pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1) zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań z randomizacją – populacje ITT i z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 ; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

Parametr		KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)				KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	
		ITT (<i>all-comers</i>)		CPS ≥ 1		ITT = CPS ≥ 1	
		PEMBRO+CTH, n (%) N = 790	PBO+CTH, n (%) N = 789	PEMBRO+CTH, n (%) N = 618	PBO+CTH, n (%) N = 617	PEMBRO+CTH, n (%) N = 257	PBO+CTH, n (%) N = 250
Charakterystyka demograficzna							
Wiek							
Mediana (zakres) [lata]		61,0 (23; 86)	62,0 (21; 85)	62,0 (24; 86)	63,0 (25; 85)	62,0 (22–83)	62,5 (23–87)
Średnia (SD) [lata]		59,3 (11,9)	60,0 (11,8)	59,8 (11,8)	60,5 (11,6)	bd.	bd.
Podgrupa wiekowa – podział I, n (%)	< 65 lat	486 (62%)	479 (61%)	377 (61%)	364 (59%)	291 (57,4%)	
	≥ 65 lat	304 (38%)	310 (39%)	241 (39%)	253 (41%)	216 (42,6%)	
Podgrupa wiekowa – podział II, n (%)	18-39 lat	57 (7,2%)	49 (6,2%)	42 (6,8%)	34 (5,5%)	bd.	bd.
	40-49 lat	102 (12,9%)	99 (12,5%)	70 (11,3%)	75 (12,2%)		
	50-59 lat	184 (23,3%)	186 (23,6%)	150 (24,3%)	141 (22,9%)		
	60-69 lat	302 (38,2%)	284 (36,0%)	236 (38,2%)	230 (37,3%)		
	70-79 lat	132 (16,7%)	152 (19,3%)	110 (17,8%)	121 (19,6%)		
	≥ 80 lat	13 (1,6%)	19 (2,4%)	10 (1,6%)	16 (2,6%)		
Płeć, n (%)							
Kobiety, n (%)		263 (33%)	245 (31%)	196 (32%)	169 (27%)	62 (24,1%)*	71 (28,4%)*
Mężczyźni, n (%)		527 (67%)	544 (69%)	422 (68%)	448 (73%)	195 (75,9%)	179 (71,6%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr	KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)				KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	
	ITT (all-comers)		CPS ≥ 1		ITT = CPS ≥ 1	
	PEMBRO+CTH, n (%) N = 790	PBO+CTH, n (%) N = 789	PEMBRO+CTH, n (%) N = 618	PBO+CTH, n (%) N = 617	PEMBRO+CTH, n (%) N = 257	PBO+CTH, n (%) N = 250
<u>Rasa, n (%)</u>						
Indianie Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	31 (4%)	36 (5%)	24 (4%)	29 (5%)		
Azjatycka	270 (34%)	269 (34%)	206 (33%)	203 (33%)		
Czarna lub Afroamerykanie	12 (2%)	9 (1%)	7 (1%)	9 (1%)		
Mieszana	43 (5%)	30 (4%)	32 (5%)	25 (4%)	bd.	bd.
Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub innych wysp Oceanu Spokojnego	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)		
Biała	426 (54%)	435 (55%)	342 (55%)	343 (56%)		
Bd.	7 (1%)	8 (1%)	6 (1%)	7 (1%)		
<u>Region geograficzny, n (%)</u>						
Europa Zach., Izrael, Ameryka Płn., Australia	201 (25%)	202 (26%)	166 (27%)	166 (27%)	148 (57,6%)	147 (58,8%)
Azja	263 (33%)	262 (33%)	201 (33%)	200 (32%)	64 (24,9%)	61 (24,4%)
Reszta świata	326 (41%)	325 (41%)	251 (41%)	251 (41%)	45 (17,5%)	42 (16,8%)
<u>Stan sprawności wg ECOG, n (%)</u>						
0	281 (36%)	301 (38%)	223 (36%)	228 (37%)	119 (46,3%)	115 (46,0%)
1	509 (64%)	488 (62%)	395 (64%)	389 (63%)	138 (53,7%)	135 (54,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr	KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)				KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	
	ITT (<i>all-comers</i>)		CPS ≥ 1		ITT = CPS ≥ 1	
	PEMBRO+CTH, n (%) N = 790	PBO+CTH, n (%) N = 789	PEMBRO+CTH, n (%) N = 618	PBO+CTH, n (%) N = 617	PEMBRO+CTH, n (%) N = 257	PBO+CTH, n (%) N = 250
Charakterystyka kliniczna						
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)						
Połączenie żołądkowo-przłykowe	149 (19%)	185 (23%)	123 (20%)	164 (27%)	85 (33,1%)	67 (26,8%)
Żołądek	640 (81%)	603 (76%)	494 (80%)	453 (73%)	170 (66,1%)	181 (72,4%)
Inna	0	1 (<1%)	0	0	2 (0,8%)*	2 (0,8%)*
Bd.	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0		
Stopień zaawansowania klinicznego, n (%)						
IIA	0	1 (0,1%)	0	1 (0,2%)	bd.	bd.
IIB	0	2 (0,3%)	0	2 (0,3%)		
IIIA	2 (0,3%)	9 (1,1%)	2 (0,3%)	7 (1,1%)		
IIIB	11 (1,4%)	10 (1,3%)	10 (1,6%)	7 (1,1%)		
IIIC	9 (1,1%)	5 (0,6%)	9 (1,5%)	5 (0,8%)		
IV	767 (97,1%)	762 (96,6%)	596 (96,4%)	595 (96,4%)		
Bd.	1 (0,1%)	0	1 (0,2%)	0		
Status choroby, n (%)						
Choroba miejscowo zaawansowana	28 (4%)	30 (4%)	26 (4%)	24 (4%)	bd.	bd.
Choroba przerzutowa	761 (96%)	759 (96%)	591 (96%)	593 (96%)	243 (94,6%)	235 (94,0%)
Bd.	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	bd.	bd.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Parametr	KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)				KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	
	ITT (all-comers)		CPS ≥ 1		ITT = CPS ≥ 1	
	PEMBRO+CTH, n (%) N = 790	PBO+CTH, n (%) N = 789	PEMBRO+CTH, n (%) N = 618	PBO+CTH, n (%) N = 617	PEMBRO+CTH, n (%) N = 257	PBO+CTH, n (%) N = 250
Przerzuty do wątroby, n (%)						
Nie	475 (60%)	478 (61%)	359 (58%)	364 (59%)	bd.	bd.
Tak	314 (40%)	311 (39%)	258 (42%)	253 (41%)		
Bd.	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0		
Liczba przerzutów, n (%)						
0-2	438 (55,4%)	421 (53,4%)	345 (55,8%)	329 (53,3%)	266 (52,5%*)	
≥ 3	351 (44,4%)	368 (46,6%)	272 (44,0%)	288 (46,7%)	214 (42,2%*)	
Bd.	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	27 (5,3%*)	
Podtyp histologiczny, n (%)						
Rozlany	318 (40%)	301 (38%)	236 (38%)	220 (36%)	195 (38,5%*)	
Jelitowy	284 (36%)	273 (35%)	239 (39%)	215 (35%)	206 (40,6%*)	
Pośredni	186 (24%)	215 (27%)	141 (23%)	182 (29%)	43 (8,5%*)	
Nieznany	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	63 (12,4%*)	
Bd.	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0		
Ekspresja PD-L1, n (%)						
CPS ≥ 1	618 (78%)	617 (78%)	618 (100%)	617 (100%)	257 (100%)	250 (100%)
CPS < 1	172 (22%)	172 (22%)	0	0	0	0
≥10	279 (35%)	272 (34%)	279 (45%)	272 (44%)	99 (38,5%)	90 (36,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr	KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)				KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	
	ITT (all-comers)		CPS ≥ 1		ITT = CPS ≥ 1	
	PEMBRO+CTH, n (%) N = 790	PBO+CTH, n (%) N = 789	PEMBRO+CTH, n (%) N = 618	PBO+CTH, n (%) N = 617	PEMBRO+CTH, n (%) N = 257	PBO+CTH, n (%) N = 250
<10	509 (64%)	517 (66%)	337 (55%)	345 (56%)	158 (61,5%)*	160 (64,0%)*
Missing	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0		
Niestabilność mikrosatelitarna, n (%)						
Wysoka	39 (5%)	35 (4%)	35 (6%)	31 (5%)	17 (6,6%)	19 (7,6%)
Inna niż wysoka	641 (81%)	639 (81%)	503 (81%)	500 (81%)	240 (93,4%)*	231 (92,4%)*
Nieznana	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
Bd.	110 (14%)	114 (14%)	80 (13%)	85 (14%)		
Wielkość zmian nowotworowych (tumour burden), n (%)						
≥ mediany	387 (49,0%)	357 (45,2%)	308 (49,8%)	285 (46,2%)	209 (41,2%*)	
< mediany	358 (45,3%)	384 (48,7%)	277 (44,8%)	299 (48,5%)	218 (43,0%*)	
Bd.	45 (5,7%)	48 (6,1%)	33 (5,3%)	33 (5,3%)	80 (15,8%)*	
Schemat chemioterapii, n (%)						
kapecytabina + oksaliplatyna (CAPOX)	682 (86%)	681 (86%)	528 (85%)	528 (86%)	0	0
5-FU + cisplatyna (FP)	108 (14%)	108 (14%)	90 (15%)	89 (14%)	98 (38,1%)	95 (38,0%)
kapecytabina + cisplatyna (XP)	0	0	0	0	159 (61,9%)	155 (62,0%)
Wcześniejsze leczenie onkologiczne, n (%)						
Leczenie onkologiczne ogółem	208 (26,3%)	205 (26,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr	KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023)				KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	
	ITT (all-comers)		CPS ≥ 1		ITT = CPS ≥ 1	
	PEMBRO+CTH, n (%) N = 790	PBO+CTH, n (%) N = 789	PEMBRO+CTH, n (%) N = 618	PBO+CTH, n (%) N = 617	PEMBRO+CTH, n (%) N = 257	PBO+CTH, n (%) N = 250
<u>Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)</u>						
Leczenie systemowe ogółem	108 (13,7%)	110 (13,9%)				
Neoadjuwant	48 (6,1%)	56 (7,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Adjuwant	81 (10,3%)	79 (10,0%)				
Inne ¹	0	1 (0,1%)				
<u>Wcześniejsza radioterapia, n (%)</u>						
Radioterapia ogółem	31 (3,9%)	31 (3,9%)				
Neoadjuwant	11 (1,4%)	16 (2,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Adjuwant	20 (2,5%)	15 (1,9%)				
<u>Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)</u>						
Leczenie chirurgiczne ogółem	193 (24,4%)	195 (24,7%)	bd.	bd.	bd.	
Gastrektomia lub ezofagektomia- tak	172 (22%)	162 (21%)	109 (18%)	105 (17%)	129 (25,4%*) ²	
Gastrektomia lub ezofagektomia- nie	613 (78%)	622 (79%)	506 (82%)	508 (82%)	374 (73,8%*) ²	
Bd.	5 (1%)	5 (1%)	3 (<1%)	4 (1%)	4 (0,8%*) [*]	

1 zatwierdzone w Chinach leczenie olejem z *Brucea javanica* (niestanowiące chemioterapii);

2 podano wyłącznie liczby pacjentów którzy zostali lub nie zostali poddani uprzednio gastrektomii (możliwe, że liczby te obejmują również ezofagektomię)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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

Zarówno populacja wnioskowanego programu lekowego, jak i populacje badań z randomizacją *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, obejmują pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy nie byli jeszcze leczeni w stadium zaawansowanym/przerzutowym, z dopuszczonym wyjątkiem wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, pod warunkiem nawrotu powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia.

Do programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej w stopniu CPS ≥ 1 . Populacja ITT badania *KEYNOTE-062* była zgodna pod względem ekspresji PD-L1 z populacją docelową programu (PD-L1 CPS ≥ 1). Populacja ITT badania *KEYNOTE-859* była szersza niż populacja programu (pacjenci nieselekcjonowani względem ekspresji PD-L1), niemniej analiza skuteczności w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 była w tym badaniu predefiniowana w planie analizy statystycznej badania i przeprowadzona z odpowiednią mocą testów statystycznych. Zatem w obu RCTs przeprowadzono ocenę skuteczności w populacji zgodnej z populacją programu – co umożliwiło wykonanie metaanaliz dla punktów końcowych skuteczności w populacji w pełni zgodnej z populacją programu pod względem ekspresji PD-L1. Analiza bezpieczeństwa w badaniu *KEYNOTE-859* została przeprowadzona w szerszej populacji, nieselekcjonowanej względem ekspresji PD-L1, wobec czego metaanalizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mieszanej pod względem minimalnej ekspresji PD-L1. Niemniej, także w populacji ITT badania *KEYNOTE-859* pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1 stanowili zdecydowaną większość (78% populacji badania), a w łącznej populacji ITT obu badań (populacja metaanaliz) – 83,5%.

Niewielkie rozbieżności pomiędzy wnioskowanym programem a kryteriami kwalifikacji do badań klinicznych stwierdzono w odniesieniu do badań diagnostycznych, stosowanych w celu udokumentowania rozpoznania gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (w programie wyłącznie rozpoznanie histologiczne; w badaniach – histologiczne lub cytologiczne) oraz HER2-ujemnego statusu nowotworu (w programie – IHC lub ISH; w badaniach – IHC, FISH lub ISH), niemniej różnice te nie powinny wpływać na wiarygodność badań i wyników niniejszej analizy.

Pozostałe, kluczowe kryteria włączenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego i analizowanych badań klinicznych były jednak w pełni 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, jak również nieobecność aktywnej choroby

autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego oraz brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w analizie klinicznej, w ocenie PEMBRO+CTH vs PBO+CTH jest odpowiednio reprezentatywna dla populacji, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego. Szczegółowe zestawienie kryteriów kwalifikacji do programu i badań przedstawiono poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 17. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją – zestawienie kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu z kryteriami włączenia do badań; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.

Wnioskowany program lekowy	Badanie KEYNOTE-859	Badanie KEYNOTE-062	Wiarygodność zewnętrzna
Program lekowy obejmuje pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci 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).	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Brak wcześniejszego leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Brak wcześniejszego leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.	ZGODNE
wiek 18 lat i powyżej	Wiek ≥ 18 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody.	Wiek ≥ 18 lat (lub więcej, odpowiednio do prawa miejscowego) w dniu wyrażenia świadomej zgody.	ZGODNE
histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.	CZĘŚCIOWO ZGODNE W programie wymagane jest histologiczne rozpoznanie (gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego); w obu badaniach dopuszczano również rozpoznanie potwierdzone cytologicznie.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wnioskowany program lekowy	Badanie KEYNOTE-859	Badanie KEYNOTE-062	Wiarygodność zewnętrzna
udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (<i>combined positive score</i>) ≥ 1	Stwierdzenie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 nie było kryterium wymaganym do kwalifikacji pacjentów do badania. Wymagano natomiast dostarczenia próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej każdego pacjenta; status ekspresji PD-L1 musiał być znany przed randomizacją (był jednym z czynników stratyfikacji: CPS < 1 vs ≥ 1). W populacji ITT, chorzy z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) stanowili 78,2% populacji badania (1235 z 1579 pacjentów). <u>Analiza skuteczności w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 została ujęta w planie analizy statystycznej badania i przeprowadzona z odpowiednią mocą testów statystycznych.</u>	Rak PD-L1-dodatni, zdefiniowany poprzez wynik <i>Combined Positive Score</i> (CPS) ≥ 1. Wymagano dostarczenia nowo pobranej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny ekspresji PD-L1, a wyniki tej oceny musiły być znane przed randomizacją.	CZĘŚCIOWO ZGODNE Populacja ITT badania KEYNOTE-062 była zgodna pod względem ekspresji PD-L1 z populacją docelową programu (PD-L1 CPS ≥ 1). Populacja ITT badania KEYNOTE-859 była natomiast szersza niż populacja programu (pacjenci nieselekcjonowani względem ekspresji PD-L1), natomiast analiza skuteczności w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 była w tym badaniu predefiniowana w planie analizy statystycznej badania i przeprowadzona z odpowiednią mocą testów statystycznych. Zatem w obu RCTs przeprowadzono ocenę skuteczności w populacji zgodnej z populacją programu, natomiast analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-859 została przeprowadzona w szerszej populacji, nieselekcjonowanej względem ekspresji PD-L1.
udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH))	Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik testu immunohistochemicznego (IHC) oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik testu fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH; stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 < 2, przy średniej liczbie kopii HER2 $< 4,0$ sygnałów/komórki); badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka.	Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik IHC oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik FISH (stosunek HER2:CEP17 < 2); badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka.	CZĘŚCIOWO ZGODNE W programie status HER2-ujemny raka może być potwierdzony badaniem IHC lub ISH, natomiast w obu RCTs możliwe było oparcie się również na wynikach badania FISH.
brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca	Przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg prednizonu dziennie) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku stanowiła kryterium wykluczające z badania. Niedozwolone było również stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w trakcie badania (z	Przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg prednizonu dziennie) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku stanowiła kryterium wykluczające z badania. Niedozwolone było również stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych w trakcie badania (z	ZGODNE

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wnioskowany program lekowy	Badanie KEYNOTE-859	Badanie KEYNOTE-062	Wiarygodność zewnętrzna
	określonymi wyjątkami, obejmującymi kontrolę podejrzewanych, immunopochodnych zdarzeń niepożądanych i leczenie wspomagające u chorych leczonych cisplatyną)	określonymi wyjątkami, obejmującymi kontrolę podejrzewanych, immunopochodnych zdarzeń niepożądanych i leczenie wspomagające u chorych leczonych cisplatyną)	
możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST	Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję.	Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję.	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.	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	Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia: ■ czynność hematologiczna: ANC $\geq$ 1500/μl, PLT $\geq$ 100 000/μl, stężenie hemoglobiny $\geq$ 9 g/dl lub $\geq$ 5,6 mmol/l; ■ 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; u pacjentów stosujących cisplatynę lub oksaliplatynę – klirens kreatyniny odpowiedni do wymagań określonych w charakterystyce stosowanego odpowiedniego produktu leczniczego; nie mniej niż 30 ml/min.; ■ 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; ■ czynność układu krzepnięcia: INR lub PT $\leq$ 1,5 $\times$ GGN – dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u	Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia: ■ czynność hematologiczna: ANC $\geq$ 1500/μl, PLT $\geq$ 100 000/μl, stężenie hemoglobiny $\geq$ 9 g/dl (dozwolone było przetoczenie krwi dla uzyskania wymaganego stężenia hemoglobiny); ■ 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; u pacjentów stosujących cisplatynę – klirens kreatyniny odpowiedni do wymagań określonych w charakterystyce stosowanego odpowiedniego produktu leczniczego; ■ 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; ■ czynność układu krzepnięcia: INR lub PT i aPTT $\leq$ 1,5 $\times$ GGN – dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u	ZGODNE Kryteria włączenia pacjentów do badań klinicznych, 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.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Wnioskowany program lekowy	Badanie KEYNOTE-859	Badanie KEYNOTE-062	Wiarygodność zewnętrzna
	pacjentów leczonych przeciwwzakrzepowo poziom PT/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych.	pacjentów leczonych przeciwwzakrzepowo poziom PT/PTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych.	
brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)	Wykluczano pacjentów ze znaną, poważną nadwrażliwością (w stopniu nasilenia ≥ 3) na pembrolizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych pembrolizumabu oraz chorych z poważną nadwrażliwością (w stopniu nasilenia ≥ 3) na którykolwiek z leków stosowanych w badaniu w ramach chemioterapii (w tym na dożylnie stosowany 5-fluorouracyl lub doustną kapecytabinę) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych stosowanych leków cytotoksycznych; w przypadku pacjentów którzy mieliby być leczeni cisplatyną czynnikiem wykluczającym był ubytek słuchu w stopniu ≥ 2 w ocenie audiometrycznej. Kryterium wykluczającym był także dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego. Ponadto u pacjentów leczonych 5-FU lub kapecytabiną niedozwolone było stosowanie inhibitorów enzymu DPD, a u chorych leczonych cisplatyną nie można było rozpoczynać leczenia fenytoiną.	Kryterium wykluczającym był dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego. Ponadto u pacjentów leczonych 5-FU lub kapecytabiną niedozwolone było stosowanie inhibitorów enzymu DPD, a u chorych leczonych cisplatyną nie można było rozpoczynać leczenia fenytoiną.	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 (L-histydyna, chlorowodorek jednowodny L-histydyny, sacharoza, polisorbat 80 [E433], woda do wstrzykiwań) – takich pacjentów wykluczano także z badania KEYNOTE-859 (jako kryterium wyłączenia podano nadwrażliwość ≥ 3 stopnia, a także dowolny stan, który mógłby spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego); natomiast brak analogicznego kryterium w protokole badania KEYNOTE-062. Niemniej w obu badaniach sformułowano także ogólne kryterium wykluczające, zgodnie z którym dowolny stan, terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego, uniemożliwiał włączenie pacjenta do badania.
nieobecność objawowych przerzutów do OUN	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu, w przypadku stwierdzenia stanu stabilnego radiologicznie (tj. bez oznak progresji) w	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu w przypadku stwierdzenia stanu stabilnego radiologicznie (bez oznak progresji) w	ZGODNE

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wnioskowany program lekowy	Badanie KEYNOTE-859	Badanie KEYNOTE-062	Wiarygodność zewnętrzna
	powtarzanych badaniach obrazowych wykonywanych przez co najmniej 4 ostatnie tygodnie, w okresie skriningu), stanu stabilnego klinicznie oraz braku konieczności leczenia steroidami przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.	badaniach obrazowych, przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu oraz powrót objawów neurologicznych do stanu wyjściowego), braku nowych lub powiększających się przerzutów w mózgu oraz niestosowania steroidów przez co najmniej 7 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu; wyjątki nie dotyczyły pacjentów z karcynomatozą opon mózgowo-rdzeniowych, która była kryterium wykluczającym bez względu na stabilność kliniczną.	
nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL	Wykluczano pacjentów z innymi znanymi nowotworami złośliwymi, postępującymi lub wymagającymi aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat; aktywnymi chorobami autoimmunologicznymi, które wymagały leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat; niedoborami odporności; nieinfekcyjnym zapaleniem płuc (<i>pneumonitis</i>) lub śródmiąższową chorobą płuc, wymagających leczenia steroidami; aktywną gruźlicą w wywiadzie; aktywnymi zakażeniami wymagającymi leczenia ogólnoustrojowego; znanym zakażeniem HIV w wywiadzie; WZW B w wywiadzie lub znanym aktywnym WZW C; hipokaliemią, hipomagnezemią lub hipokalcemią; wyjściowo obecną neuropatią obwodową w stopniu nasilenia > 1; rozpoznany zaburzeniem psychicznym lub nadużywaniem substancji, które mogłyby zaburzać zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania wymagań protokołu badania; znanym niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej oraz każdym innym, dowolnym stanem lub nieprawidłowością laboratoryjną, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego.	Wykluczano pacjentów z innymi znanymi nowotworami złośliwymi, postępującymi lub wymagającymi aktywnego leczenia; aktywnymi chorobami autoimmunologicznymi, które wymagały leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat; niedoborami odporności; nieinfekcyjnym zapaleniem płuc (<i>pneumonitis</i>) wymagającym leczenia steroidami; aktywnymi zakażeniami wymagającymi leczenia ogólnoustrojowego; znanym zakażeniem HIV w wywiadzie; znanym aktywnym WZW B lub WZW C; znanym zakażeniem HIV w wywiadzie; rozpoznany zaburzeniem psychicznym lub nadużywaniem substancji, które mogłyby zaburzać zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania wymagań protokołu badania; znanym niedoborem dehydrogenazy dihydropyrimidynowej oraz każdym innym, dowolnym stanem lub nieprawidłowością laboratoryjną, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego.	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 (L-histydyna, chlorowodorek jednowodny L-histydyny, sacharoza, polisorbát 80 [E433], woda do wstrzykiwań) – takich pacjentów wykluczano także z badania KEYNOTE-859 (jako kryterium wyłączenia podano nadwrażliwość ≥ 3 stopnia, a także dowolny stan, który mógłby spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego); natomiast brak analogicznego kryterium w protokole badania KEYNOTE-062. Niemniej w obu badaniach sformułowano także ogólne kryterium wykluczające, zgodnie z którym dowolny stan, terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego, uniemożliwiały włączenie pacjenta do badania.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wnioskowany program lekowy	Badanie KEYNOTE-859	Badanie KEYNOTE-062	Wiarygodność zewnętrzna
nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych); terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie była uważana za leczenie ogólnoustrojowe i była dozwolona.	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych); terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie była uważana za leczenie ogólnoustrojowe.	ZGODNE
nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat; nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka <i>in situ</i> (np. raka piersi lub szyjki macicy), po przebyciu leczenia o założeniu radykalnym.	<u>Kryterium wykluczenia:</u> Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia. Nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry, którzy zostali poddani leczeniu z intencją radykalną ani chorych na raka szyjki macicy <i>in situ</i>.	ZGODNE
zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL	Wymagano wyrażenia zgody na szczegółowe, określone odrębnie dla kobiet i mężczyzn wymagania mające na celu zapobieganie prokreacji i karmieniu piersią w okresie leczenia i określonym czasie po leczeniu.	Wymagano wyrażenia zgody na szczegółowe, określone odrębnie dla kobiet i mężczyzn wymagania mające na celu zapobieganie prokreacji i karmieniu piersią w okresie leczenia i określonym czasie po leczeniu.	ZGODNE
wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią	Wymagano wykluczenia ciąży oraz karmienia piersią lub planowanej prokreacji w przewidywanym okresie trwania badania (od wizyty skriningowej do 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii i 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.	Wymagano wykluczenia ciąży oraz karmienia piersią lub planowanej prokreacji w przewidywanym okresie trwania badania (od wizyty skriningowej do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu.	ZGODNE
Legenda:			
pełna zgodność częściowa zgodność brak zgodności			

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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

W obu analizowanych badaniach z randomizacją ocenianą interwencję stanowiło leczenie inhibitorem PD-1 pembrolizumabem, stosowane w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną fluoropirymidyny i pochodną platyny (PEMBRO+CTH). W obu badaniach pembrolizumab podawano we wlewach dożylnych (IV), w dawce 200 mg, w 1 dniu każdego, 3-tygodniowego (21 dni) cyklu (Q3W). W grupach kontrolnych zamiast pembrolizumabu podawano w tym samym rytmie wlewy placebo (sól fizjologiczna), również w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną fluoropirymidyny i pochodną platyny (PBO+CTH). W obu badaniach leczenie prowadzono w trybie ambulatoryjnym.

Na mocy predefiniowanych kryteriów włączenia, do przeglądu własnego zakwalifikowano wyłącznie badania kliniczne, w których stosowano leki cytotoksyczne refundowane w Polsce. W obu badaniach każdemu włączonemu pacjentowi przypisywano, na podstawie decyzji lekarza-badacza, dwulekowy schemat chemioterapii (pochodna fluoropirymidyny + pochodna platyny), spośród dwóch dozwolonych protokołem badania. Wybór schematu CTH w obu badaniach musiał zostać dokonany przed randomizacją i stanowił czynnik stratyfikacji w procedurze randomizacji. Badania *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* różniły się pod względem dozwolonych schematów CTH. W obu badaniach jednym ze schematów do wyboru było połączenie 5-fluorouracylu (5-FU) z cisplatyną (FP). Drugim możliwym do zastosowania schematem CTH w badaniu *KEYNOTE-859* była kombinacja kapecytabiny z oksaliplatyną (CAPOX), a w badaniu *KEYNOTE-062* – połączenie kapecytabiny z cisplatyną (XP). Bez względu na schemat, cisplatyna (stosowana w obu badaniach) była podawana we wlewach IV, w dawce 80 mg/m², w dniu 1 Q3W, a oksaliplatyna (wyłącznie w badaniu *KEYNOTE-859*) – we wlewach IV w dawce 130 mg/m², w dniu 1 Q3W; kapecytabina (w obu badaniach) – doustnie (PO), w dawce 1000 mg/m², 2 razy dziennie (BID), w dniach 1-14 Q3W, a 5-FU (w obu badaniach) – w ciągłych wlewach IV (CIVI), w dawce 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 Q3W.

W protokole badania *KEYNOTE-062* wskazano 5-FU jako preferowaną pochodną fluoropirymidyny, względem kapecytabiny, która zgodnie z protokołem mogła być stosowana „odpowiednio do miejscowych wytycznych”; ostatecznie jednak schemat XP z udziałem kapecytabiny był w tym badaniu wybierany dwukrotnie częściej od opartego na 5-FU schematu FP (por. rozdz. 5.2.2). Jak podano w rozdziale 5.2.2, w łącznej populacji ITT badań z randomizacją najczęściej stosowany był schemat CAPOX (65%), a następnie FP (20%) i XP (15%). Udziały wymienionych schematów CTH w łącznej populacji chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 były zbliżone do oszacowanych dla populacji ITT (61% – CAPOX, 21% – FP, 18% – XP).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W obu analizowanych badaniach z randomizacją leczenie mogło być kontynuowane do potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza lub pacjenta o wycofaniu z badania, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub innych procedur badania (np. wystąpienie ciąży) lub ukończenie 35 cykli terapii (tj. ok. 2 lat leczenia). W obu badaniach podawanie pochodnej platyny mogło zostać zakończone na 6 cyklach, lub kontynuowane do 35 cykli – odpowiednio do miejscowych zaleceń. Po ukończeniu 35 cykli leczenia pembrolizumabem lub przerwania tej immunoterapii z uwagi na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) protokoły badań dopuszczały, w przypadku wystąpienia progresji, wznowienie leczenia w ramach drugiego kursu pembrolizumabu, trwającego do 17 cykli włącznie (około roku dodatkowego leczenia). Wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby w trakcie drugiego kursu leczenia pembrolizumabem nie było jednak liczone jako zdarzenie w ocenie jakiegokolwiek punktu końcowego w pierwotnej analizie wyników badań.

W protokołach badań przewidziano możliwość zmian w dawkowaniu leków cytotoksycznych w przypadku występowania nasilonych zdarzeń niepożądanych lub z innych przyczyn. Redukcja dawki pembrolizumabu / placebo nie była dozwolona – postępowanie w przypadku toksyczności przypisywanej pembrolizumabowi mogło polegać na wstrzymaniu kolejnej dawki, zastosowaniu odpowiedniej premedykacji przed kolejną dawką lub całkowite przerwanie leczenia. W obu badaniach pacjenci, którzy z powodu toksyczności przegrali przyjmowanie pembrolizumabu / placebo mogli kontynuować CTH, a w przypadku przerwania CTH (jednego lub obu leków) – mogli kontynuować przyjmowanie pembrolizumabu / placebo. Wyłącznie w protokole badania *KEYNOTE-062* dopuszczono możliwość odśledzenia pacjenta, u którego zaszła konieczność całkowitego zakończenia stosowania CTH – w celu umożliwienia pacjentom z grupy PBO+CTH zaprzestania leczenia polegającego na przyjmowaniu wyłącznie wlewów placebo. Protokoły obu badań dopuszczały stosowanie ogólnoustrojowe kortykosteroidów wyłącznie w leczeniu podejrzewanych, immunozależnych zdarzeń niepożądanych pembrolizumabu oraz w ramach leczenia wspomagającego u chorych leczonych cisplatyną; z uwagi na brak analogicznego dopuszczenia w przypadku leczenia oksaliplatyną (zastosowaną u większości pacjentów w badaniu *KEYNOTE-859*, a niestosowaną w badaniu *KEYNOTE-062*) możliwe jest występowanie heterogeniczności pomiędzy badaniami w częstotliwości stosowania i wielkości skumulowanej dawki zastosowanych u pacjentów systemowych kortykosteroidów – w publikacjach z nie podano jednak częstotliwości stosowania tej terapii.

Możliwość zmiany leczenia na inne niż przypisane (*crossover*) przewidziano wyłącznie w badaniu *KEYNOTE-062*; w próbie *KEYNOTE-859 crossover* nie było dozwolone.

Szczegółową charakterystykę interwencji stosowanych w badaniach *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* zaprezentowano w tabeli poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Tabela 18. Opis interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Czas trwania leczenia	Crossover	Postępowanie w przypadku toksyczności	Inne terapie
	pembrolizumab [PEMBRO] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W	placebo [PBO] (sól fizjologiczna) IV, w dniu 1, Q3W	Do potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza lub pacjenta o wycofaniu z badania, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub innych procedur badania ¹ lub ukończenie 35 cykli (tj. ok. 2 lat leczenia). Pacjenci, którzy ukończyli 35 cykli PEMBRO lub uzyskali CR, ale doszło u nich do progresji choroby po przerwaniu leczenia, mogli rozpocząć drugi kurs PEMBRO, do 17 cykli łącznie. ²		- Pacjenci, którzy z powodu toksyczności przerywali przyjmowanie PEMBRO/placebo mogli kontynuować CTH - Pacjenci, którzy z powodu toksyczności przerywali przyjmowanie 1 lub więcej leku stosowanego w ramach CTH mogli kontynuować przyjmowanie PEMBRO/placebo - Podanie każdego kolejnego cyklu mogło być opóźnione tak, aby umożliwić ustąpienie objawów toksyczności - Redukcja dawek PEMBRO/PBO nie była dozwolona; możliwe było wstrzymanie lub przerwanie ich podawania - Reeskalacja dawki leku, którego dawka została uprzednio zmniejszona w powodu toksyczności nie był dozwolona - Dopuszczono maksymalnie 3 modyfikacje dawki oksaliplatyny z powodu toksyczności i 2 w przypadku F-FU, kapecytabiny i cisplatyny; w protokole zawarto szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji dawek leków cytotoksycznych lub wstrzymania albo wycofania leczenia w odniesieniu do wybranych AEs - W przypadku wystąpienia imAE związanego z PEMBRO, w zależności od nasilenia imAE, zaleconym postępowaniem było wstrzymanie lub wycofanie PEMBRO i podawanie kortykosteroidów (protokół zawierał szczegółowe zalecenia dotyczące poszczególnych imAEs) - W przypadku wystąpienia AE związanego z wlewem PEMBRO w stopniach 2-4 wstrzymywano infuzję; w przypadku wystąpienia AE w stopniu	<u>Leczenie wspomagające:</u> U pacjentów leczonych cisplatyną stosowano odpowiednie nawodnienie i leki przeciwwymiotne, w tym dozwolono podawanie steroidów. W odniesieniu do pozostałych chemioterapii - wg zaleceń charakterystyk produktów leczniczych lub miejscowych standardów. <u>Terapie niedozwolone:</u> - terapię wymienioną w kryteriach wykluczenia pacjentów z badania - inne systemowe terapie p/nowotworowe, chemioterapie i biologiczne - inne immunoterapie - inne chemioterapie - leki eksperymentalne inne niż PEMBRO - radioterapia (napromienianie pojedynczej zmiany w mózgu mogło być dopuszczone) - żywe lub atenuowane szczepionki - glukokortykosteroidy ogólnoustrojowe, stosowane w innym celu niż kontrola podejrzewanych imAEs - u pacjentów leczonych 5-FU lub kapecytabiną: inhibitory enzymu DPD - u pacjentów leczonych cisplatyną: fenytoina (nie rozpoczynać) <u>Wszystkie inne leki</u> mogły być stosowane, jeżeli badacz uznał to za wskazane dla zachowania dobrostanu pacjenta, zgodnie z
KEYNOTE-859	+ CTH w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza: FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m ² /dzień, w dniach 1-5 cisplatyna IV 80 mg/m ² , w dniu 1; Q3W lub CAPOX: kapecytabina PO 1000 mg/m ² , BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m ² , w dniu 1; Q3W		Do potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza lub pacjenta o wycofaniu z badania, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub innych procedur badania ¹ lub ukończenia maksymalnej liczby cykli. Podawanie pochodnej platyny mogło być zakończone po 6 cyklu (lub kontynuowane do maksymalnie 35 cykli), wg miejscowych standardów.	Nie-do-zwolone		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Interwencja	Kontrola	Czas trwania leczenia	Crossover	Postępowanie w przypadku toksyczności	Inne terapie
					3-4 wstrzymywano także dalsze leczenie (w st. 2 – premedykacja lekiem antyhistaminowym)	miejscowymi standardami opieki medycznej.
KEYNOTE-062	pembrolizumab [PEMBRO] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W	placebo [PBO] (sól fizjologiczna) IV, w dniu 1, Q3W	Do potwierdzonej progresji choroby; nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych ⁴ ; wystąpienia w trakcie leczenia innej choroby, uniemożliwiającej dalsze podawanie leku; decyzji badacza o wycofaniu pacjenta; wycofanie przez pacjenta zgody na udział w badaniu; ciąży; nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub wymogów proceduralnych; przyjęcia 35 podań (ok. 2 lat leczenia) badanego leku lub zakończenia leczenia z przyczyn administracyjnych. Pacjenci, którzy ukończyli 35 cykli PEMBRO mogli otrzymać drugi kurs PEMBRO, do 17 cykli (ok. roku leczenia), jeżeli przerwali leczenie w stanie co najmniej stabilizacji choroby i doszło u nich do progresji po zaprzestaniu leczenia. Przerwanie leczenia mogło być rozważone u pacjentów, którzy uzyskali CR i byli leczeni przez ≥8 cykli po wystąpieniu CR ²		▪ Pacjenci, którzy z powodu toksyczności przerwali przyjmowanie PEMBRO/placebo mogli kontynuować CTH ▪ W przypadku konieczności przerwania leczenia CTH (wszystkimi lekami w ramach schematu) z powodu AEs związanych z CTH możliwe było odśledzenie pacjenta po dyskusji ze sponsorem badania; pacjenci leczeni PEMBRO+CTH mogli po przerwaniu CTH kontynuować leczenie pembrolizumabem w monoterapii, natomiast pacjenci otrzymujący PBO+CTH mogli w takim przypadku całkowicie zakończyć leczenie ▪ Podanie każdego kolejnego cyklu mogło być opóźnione tak, aby umożliwić ustąpienie objawów toksyczności do stopnia ≤1 lub stanu wyjściowego ▪ Redukcja dawek PEMBRO/PBO nie była dozwolona; możliwe było wstrzymanie lub przerwanie ich podawania	<u>Leczenie wspomagające:</u> U pacjentów leczonych cisplatyną stosowano leki przeciwwymiotne, w tym dozwolono podawanie steroidów (oraz inne środki przewidziane w wytycznych lub ChPL). W odniesieniu do pozostałych chemioterapii - wg zaleceń charakterystyk produktów leczniczych lub miejscowych standardów. <u>Terapie niedozwolone:</u> ▪ inne niż podawane w protokole badania systemowe terapie p/nowotworowe, chemioterapie i biologiczne ▪ inne immunoterapie ▪ leki eksperymentalne inne niż PEMBRO ▪ radioterapia (napromienianie pojedynczej zmiany objawowej, np. kostnej lub w mózgu mogło być dopuszczone) ▪ żywe szczepionki (poza określonymi wyjątkami)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Interwencja	Kontrola	Czas trwania leczenia	Crossover	Postępowanie w przypadku toksyczności	Inne terapie
	+ CTH w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza³: FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W lub XP: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W	Do potwierdzonej progresji choroby; nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych⁴; wystąpienia w trakcie leczenia innej choroby, uniemożliwiającej dalsze podawanie leku; decyzji badacza o wycofaniu pacjenta; wycofanie przez pacjenta zgody na udział w badaniu; ciąży; nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub wymogów proceduralnych; przyjęcia 35 podań (ok. 2 lat leczenia) badanego leku lub zakończenia leczenia z przyczyn administracyjnych. Podawanie cisplatyny mogło być zakończone po 6 cyklu (lub kontynuowane do maksymalnie 35 cykli), wg miejscowych standardów.		Do- zwo- lone	- Reeskalacja dawki leku, którego dawka została uprzednio zmniejszona w powodu toksyczności nie był dozwolona - Dopuszczono maksymalnie 2 modyfikacje dawki każdego z komponentów CTH; w przypadku konieczności dokonania 3 redukcji dawki leczenie danym komponentem było przerywane; w protokole zawarto szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji dawek leków cytotoksycznych lub wstrzymania albo wycofania leczenia w odniesieniu do wybranych AEs - W przypadku wystąpienia imAE związanego z PEMBRO, w zależności od nasilenia imAE, zaleconym postępowaniem było wstrzymanie lub wycofanie PEMBRO i podawanie kortykosteroidów (protokół zawierał szczegółowe zalecenia dotyczące poszczególnych imAEs) - W przypadku wystąpienia AE związanego z wlewem PEMBRO w stopniach 2-4 wstrzymywano infuzję (st. 2 – z możliwością jej wznowienia); w przypadku wystąpienia AE w stopniu 3-4 wstrzymywano także dalsze leczenie (w st. 2 – premedykacja lekiem antyhistaminowym)	- glukokortykosteroidy ogólnoustrojowe, stosowane w innym celu niż kontrola podejrzewanych imAEs lub leczenie wspomagające u leczonych cisplatyną - u pacjentów leczonych 5-FU lub kapecytabiną: inhibitory enzymu DPD - u pacjentów leczonych cisplatyną: fenytoina (nie rozpoczynać) <u>Wszystkie inne leki</u> mogły być stosowane, jeżeli badacz uznał to za wskazane dla zachowania dobrostanu pacjenta, zgodnie z miejscowymi standardami opieki medycznej.

- 1 przyjęcie niedozwolonego leku (prowadzące do wycofania pacjenta z badania); wstrzymanie przyjmowania PEMBRO trwające powyżej 12 kolejnych tygodni; potwierdzony, dodatni wynik testu ciążowego z surowicy, nawracające nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) w stopniu 2;
- 2 wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby w trakcie drugiego kursu PEMBRO nie było liczone jako zdarzenie w ocenie jakiegokolwiek punktu końcowego w zaplanowanej, pierwotnej analizie wyników badania
- 3 schemat CTH z udziałem 5-FU był schematem preferowanym, niemniej dopuszczono podawanie zamiast 5-FU kapecytabiny 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14 Q3W, zgodnie z miejscowymi wytycznymi;
- 4 w tym nawracające nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) w stopniu 2

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

5.3.1 Zużycie leków

Dane dotyczące ekspozycji na leczenie były odstępne wyłącznie z badania KEYNOTE-859, dla populacji APaT (PD-L1 *all-comers*). Dostępne informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Leczenie przyjęte przez pacjentów włączonych do badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Parametr		KEYNOTE-859 (DCO 03.10.2022, populacja APaT; EPAR Keytruda 2023)	
		PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)
Czas trwania leczenia [mies.]	N	785	787
	Średnia (SD)	9,07 (7,55)	7,21 (5,96)
	Mediana (zakres)	6,70 (0,03; 33,68)	5,59 (0,03; 29,70)
Liczba cykli	N	785	787
	Średnia (SD)	12,57 (10,26)	10,11 (8,01)
	Mediana (zakres)	9,00 (1,00; 36,00)	8,00 (1,00; 35,00)

Do daty zakończenia zbierania danych do analizy *interim* – głównej (DCO 03.10.2022) w populacji APaT badania KEYNOTE-859 mediana czasu trwania leczenia wynosiła, odpowiednio, 6,7 i 5,6 miesiąca w grupach PEMBRO+CTH i PBO+CTH, a mediana liczby przyjętych cykli leczenia – odpowiednio 9,0 i 8,0.

5.3.2 Kolejne linie leczenia

Dane dotyczące kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego były dostępne w przypadku obu włączonych badań z randomizacją. Dostępne informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Kolejne linie leczenia otrzymane przez pacjentów włączonych do badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.

Parametr		KEYNOTE-859 (DCO 03.10.2022, populacja APaT)		KEYNOTE-062 (DCO 26.03.2019, populacja APaT)	
		PEMBRO+CTH, n (%) N = 785	PBO+CTH, n (%) N = 787	PEMBRO+CTH, n (%) N = 250	PBO+CTH, n (%) N = 244
Kolejna systemowa terapia przeciwnowotworowa	Ogółem	355 (44,9%)	396 (46,8%)	118 (47%)	132 (54%)
	CTH	339 (42,9%)	346 (43,9%)		
	inhibitor PD-1/PD-L1	66 (8,4%)	72 (9,1%)	bd.	bd.
	inhibitor VEGF/VEGFR	137 (17,3%)	138 (17,5%)		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr		KEYNOTE-859 (DCO 03.10.2022, populacja APaT)		KEYNOTE-062 (DCO 26.03.2019, populacja APaT)	
		PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)
		N = 785	N = 787	N = 250	N = 244
Liczba kolejnych linii leczenia	Inna	92 (11,6%)	96 (12,2%)		
	1	352 (44,6%)	364 (46,1%)		
	2	145 (18,4%)	138 (17,5%)		
	≥ 3	66 (8,4%)	58 (7,4%)		
Immunoterapie p/nowotworowe	Niwolumab			8 (3%)	21 (9%)
	Pembrolizumab			3 (1%)	11 (5%)
	Utomilumab	bd.	bd.	0	0
	Atezolizumab			0	0
	Tislelizumab			0	0
	Durwalumab			0	1 (0,4%)
	Oksaliplatyna			19 (8%)	22 (9%)
Inne leki p/nowotworowe zastosowane u >5% pacjentów w ≥1 ramieniu badania	5-FU			25 (10%)	32 (13%)
	Paklitaksel			74 (30%)	85 (35%)
	Kapecytabina			15 (6%)	9 (4%)
	Irynotekan	bd.	bd.	39 (16%)	37 (15%)
	S-1			8 (3%)	5 (2%)
	Ramucyrumab			47 (19%)	52 (21%)
	Cisplatyna			8 (3%)	6 (3%)
	Docetaksel			10 (4%)	12 (5%)

Ogółem kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego przyjęło 48% w populacji APaT badania KEYNOTE-859 i 51% populacji APaT badania KEYNOTE-062 – częstość leczenia ≥ II-liniowego w analizowanych RCTs była zatem zbliżona.

Szczegółowe informacje dotyczące kolejnych linii leczenia zostały w dostępnych źródłach podane w odmienny sposób dla badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, co utrudnia ocenę heterogeniczności w tym zakresie. W badaniu KEYNOTE-859 leczenie inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w kolejnej linii odnotowano zarówno w grupie kontrolnej (PBO+CTH), jak i w grupie PEMBRO+CTH; odpowiednio 8,4% vs 9,1% w grupach PEMBRO+CTH vs PBO+CTH. W przypadku badania KEYNOTE-062 wiadomo, że 3% i 1% pacjentów w grupie PEMBRO+CTH oraz 9% i 5% pacjentów w grupie PBO+CTH otrzymało, odpowiednio, niwolumab i pembrolizumab, a w grupie PBO+CTH – dodatkowo 1 pacjent (0,4%) otrzymał durwalumab; przy

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

założeniu jednokrotnego zastosowania immunoterapii w kolejnej linii leczenia u każdego pacjenta można zatem oszacować, że w tym badaniu leczenie inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w kolejnej linii przyjęło, odpowiednio, 4% pacjentów w ramieniu PEMBRO+CTH i 14% pacjentów w ramieniu PBO+CTH. Wydaje się zatem, że ekspozycja na immunoterapię kolejnych liniach leczenia pacjentów w grupie PBO+CTH była wyższa w badaniu *KEYNOTE-062*, niż w próbie *KEYNOTE-859* (odpowiednio 14% vs 9%). Za taką różnicę może częściowo odpowiadać dopuszczenie *crossover* wyłącznie w protokole badania *KEYNOTE-062*, niemniej stosowanie pembrolizumabu w grupie kontrolnej raportowano dla tylko 5% pacjentów. W przypadku żadnego z analizowanych badań nie podano precyzyjnych informacji dotyczących linii leczenia, w których immunoterapia anty-PD-1 lub anty-PD-L1 była stosowana w grupach kontrolnych, po zakończeniu leczenia I linii przypisanego w badaniu.

Tylko w badaniu *KEYNOTE-859* podano rozkład pacjentów względem liczby kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego. Ponad 40% pacjentów otrzymało po zakończeniu leczenia w badaniu co najmniej 1 linię kolejnego leczenia, blisko 20% – 2 kolejne linie, a ok. 8% – ≥ 3 kolejne linie; udział chorych, którzy otrzymali 1, 2 lub ≥ 3 kolejne linie leczenia w grupach PEMBRO+CTH i PBO+CTH był zbliżony.

5.4 Skuteczność kliniczna

Zarówno w badaniu KEYNOTE-859, jak i w próbie KEYNOTE-062, w ocenie skuteczności klinicznej, zastosowano podejście ITT (*intention to treat*): w analizie uwzględniano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, których analizowano zgodnie z przypisanym leczeniem. Ponadto, w obu badaniach wykonano analizy oceniające wpływ poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej na skuteczność porównywanych interwencji.

Jak opisano powyżej, populacja docelowa niniejszego raportu to dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym, zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Pełną zgodność z tak zdefiniowaną grupą chorych wykazywała populacja ogólna badania KEYNOTE-062, licząca 257 osób przypisanych do grupy PEMBRO+CTH oraz 250 pacjentów w grupie PBO+CTH. Natomiast, populacja ogólna próby KEYNOTE-859 obejmowała zarówno chorych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i pacjentów niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie, przy czym poziom ekspresji PD-L1 (określony jako wynik CPS) musiał być znany u wszystkich włączanych pacjentów, przed randomizacją – był to jeden z czynników stratyfikacji (CPS <1 vs ≥ 1). W analizie własnej wykorzystano wyniki skuteczności klinicznej odnoszące się do subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 , odpowiadającej populacji docelowej niniejszego raportu (ocena predefiniowana, określona w protokole badania). Liczebność grup uwzględnionych w analizie wyniosła 618 chorych z grupy interwencji (PEMBRO+CTH) vs 617 chorych z grupy kontrolnej (PBO+CTH).

W obu badaniach, w analizie skuteczności klinicznej porównywanych interwencji (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH), uwzględniono ocenę następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz odpowiedź na leczenie, w tym odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, z ang. *Objective Response*) i czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*).

Ponadto, w analizie skuteczności PEMBRO+CTH vs PBO+CTH uwzględniono klasyczną ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), prowadzoną w oparciu o wypełniane przez pacjentów kwestionariusze oraz analizę Q-TWIST, opisującą efekty leczenia z uwzględnieniem zarówno wpływu na przeżycie, jak i jakości życia leczonych pacjentów.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje wymienionych punktów końcowych oraz dodatkowe informacje, dotyczące sposobu ich oceny w badaniach KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062.

Tabela 21. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).

Punkt końcowy	Opis	Uwagi
Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>)	Definicja: czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny	- KN-859: pierwszorzędowy punkt końcowy [ITT¹, CPS ≥ 1, CPS $\geq 10^2$] - KN-062: pierwszorzędowy punkt końcowy [CPS $\geq 1^3$, CPS $\geq 10^2$] - dotatkowo: w obu badaniach zaplanowano wykonanie analiz w podgrupach
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	Definicja: czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze, ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1 ^{5, 6}	- KN-859: drugorzędowy punkt końcowy⁴ [ITT¹, CPS ≥ 1, CPS $\geq 10^2$] - KN-062: pierwszorzędowy punkt końcowy dla CPS $\geq 1^3$ i drugorzędowy dla CPS $\geq 10^2$ - dotatkowo: w obu badaniach zaplanowano wykonanie analiz wrażliwości PFS - w badaniu KN-859 zaplanowano ponadto analizę PFS prowadzoną według oceny badacza, zgodnie z kryteriami iRECIST (predefiniowana analiza eksploracyjna)
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>)	Definicja: odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią: odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR) [ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1]	- KN-859: drugorzędowy punkt końcowy⁴ [ITT¹, CPS ≥ 1, CPS $\geq 10^2$] - KN-062: drugorzędowy punkt końcowy [CPS ≥ 1]^{3, 4, 7} - dotatkowo, w obu badaniach, w analizie odpowiedzi na leczenie uwzględniono następujące parametry: odsetek pacjentów osiągających jako najlepszą odpowiedź na leczenie: odpowiedź częściową (PR), odpowiedź całkowitą (CR), chorobę stabilną (StD) albo progresję choroby (PD) - w badaniu KN-859 zaplanowano ponadto analizę ORR prowadzoną według oceny badacza, zgodnie z kryteriami iRECIST (predefiniowana analiza eksploracyjna)
Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>Duration of Response</i>)	Definicja: czas od pierwszej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze [ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1]	- w analizach uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (CR lub PR) - KN-859: drugorzędowy punkt końcowy [ITT¹, CPS ≥ 1, CPS $\geq 10^2$] - KN-062: drugorzędowy punkt końcowy [CPS ≥ 1]^{4, 7}
Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL)	Ocena HRQoL prowadzona w oparciu o wyniki wybranych kwestionariuszy, wypełnianych przez leczonych pacjentów ⁸	KN-062: w ocenie wykorzystano kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i jego moduł dodatkowy, specyficzny dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22 (drugorzędowe punkty końcowe), a także EQ-5D-3L (analiza eksploracyjna) [CPS $\geq 1^3$]

Punkt końcowy	Opis	Uwagi
		KN-859: wykonano ocenę HRQoL jedynie dla populacji ITT, mieszanej pod względem poziomu ekspresji PD-L1 w guzie – na potrzeby analizy własnej nie ekstrahowano takich danych; w związku z czym w niniejszym raporcie nie uwzględniono wyników oceny HRQoL z tej próby
Analiza Q-TWiST (<i>Quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity</i>)	Ocena czasu przeżycia pacjentów, bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia, skorygowana o jakość życia ⁸	- KN-859: analiza dodatkowa, punkt końcowy niezdefiniowany w protokole badania [ITT¹, CPS ≥ 1, CPS ≥ 10]² - KN-062: nie oceniano
1	ocena w populacji ITT, mieszanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, nie stanowiła przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej – na potrzeby analizy własnej nie ekstrahowano danych odnoszących się do tej populacji;	
2	w analizie własnej, ocena w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 miała znaczenie uzupełniające jako element analizy podgrup wyodrębnionych z populacji docelowej;	
3	wszyscy włączani pacjenci musieli mieć potwierdzony wynik CPS ≥ 1 , w związku z czym populacja pacjentów z CPS ≥ 1 i populacja ogólna badania KEYNOTE-062 (ITT) są tożsame;	
4	uwzględniony w testowaniu hipotez;	
5	zasady cenzorowania danych w głównej analizie PFS w KN-859: w analizie uwzględniano zdarzenia udokumentowane po ≤ 1 pominiętym badaniu, przed rozpoczęciem kolejnej terapii; u pacjentów, u których wystąpiła progresja lub zgon bezpośrednio po pominięciu ≥ 2 kolejnych wizyt lub po rozpoczęciu kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, ucinano obserwację w momencie ostatniej oceny choroby, następującej przed pominiętymi wizytami lub przed rozpoczęciem kolejnej terapii; u chorych bez zdarzenia, niestosujących kolejnej linii leczenia, obserwację ucinano w momencie ostatniej oceny choroby, a u chorych bez zdarzenia, rozpoczynających kolejną terapię przeciwnowotworową przed zakończeniem zbierania danych – w momencie ostatniej oceny choroby, przed rozpoczęciem leczenia;	
6	zasady cenzorowania danych w głównej analizie PFS w KN-062: w analizie uwzględniano zdarzenia udokumentowane po ≤ 1 pominiętym badaniu, a także po ≥ 2 pominiętych wizytach; u chorych bez zdarzenia, niestosujących kolejnej linii leczenia, obserwację ucinano w momencie ostatniej oceny choroby, a u chorych bez zdarzenia, rozpoczynających kolejną terapię przeciwnowotworową przed zakończeniem zbierania danych – w momencie ostatniej oceny choroby, przed rozpoczęciem leczenia;	
7	dla tego punktu końcowego zaplanowano także ocenę w subpopulacji CPS ≥ 10 ;	
8	szczegółowe informacje odnośnie parametrów uwzględnionych w ocenie HRQoL są przedstawione w dalszej części rozdziału;	
9	szczegółowe informacje odnośnie metod oceny są przedstawione w dalszej części rozdziału.	

Zarówno w badaniu KEYNOTE-859, jak i w KEYNOTE-062, w każdej z grup, krzywe przeżycia dla OS, PFS i DoR wyznaczono przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami w zakresie OS i PFS porównywano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. W oszacowaniu wartości hazardu względnego (HR) z odpowiadającymi 95% przedziałami ufności wykorzystano stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Cox'a z metodą Efrona. Natomiast, różnice w odsetkach ORR pomiędzy grupami (wraz z 95% przedziałami ufności) porównywano za pomocą stratyfikowanej metody Miettinen i Nurminen. W obu badaniach wykorzystano czynniki stratyfikacji zdefiniowane przez autorów, na etapie randomizacji (KEYNOTE-859: region geograficzny [Europa Zachodnia, Ameryka Płn. i Australia vs Azja vs reszta świata], status ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, określony jako wynik CPS [CPS < 1 vs ≥ 1] oraz wybrany schemat chemioterapii [FP vs CAPOX], KEYNOTE-062: region geograficzny [Europa Zachodnia, Ameryka Płn. i Australia vs Azja vs reszta świata], status choroby [nowotwór miejscowo zaawansowany vs przerzutowy] oraz lek uwzględniony w stosowanym schemacie chemioterapii [5-fluorouracyl vs kapecytabina]). Dodatkowo, dla wybranych punktów końcowych zaplanowano wykonanie

analiz w podgrupach, wyróżnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie (wynik CPS) albo wybranych cech klinicznych lub demograficznych.

W publikacji głównej dla badania *KEYNOTE-859* (*Rha 2023a*) przedstawiono wyniki zaplanowanej analizy *interim*, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 31,0 miesiąca, uwzględniającej dane zebrane do 03 października 2022 r. Dodatkowe wyniki tej analizy, niezamieszczone w publikacji *Rha 2023a*, są przedstawione w dokumencie *EPAR Keytruda 2023* oraz w doniesieniu konferencyjnym *Rha 2023b*. Jako że już we wspomnianej analizie śródkresowej wykazano istotną przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad komparatorem (PBO+CTH) w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, autorzy nie planowali dalszego testowania hipotez. Uaktualnione wyniki badania *KEYNOTE-859*, uwzględniające mediany obserwacji, wynoszące kolejno: 41,6 miesiąca (DCO 22.08.2023) oraz 54,8 miesiąca (DCO 27.09.2024) odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych *Rha 2024* i *Rha 2025*. Ponadto, w doniesieniu *Wyrwicz 2025* dostępne są wyniki analizy Q-TWiST.

Natomiast, podstawowe źródło danych dla badania *KEYNOTE-062* to publikacja *Shitara 2020*, w której przedstawiono wyniki analizy końcowej, przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 26 marca 2019 r., z medianą obserwacji równą 29,4 miesiąca. Dodatkowe wyniki dotyczące tej analizy zaczerpnięto z publikacji *Chao 2021* i *Zhao 2022*. Ponadto, w doniesieniu konferencyjnym *Wainberg 2022* odnaleziono wyniki analizy uaktualnionej, uwzględniającej dane zebrane do 19.04.2021 r., dla której mediana obserwacji wyniosła 54,3 miesiąca. Jako źródło danych dotyczących analizy HRQoL wykorzystano rekord z rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov*: *CT 2025*.

W analizie własnej, prezentowano wyniki wymienionych analiz w następującym zakresie: analiza chorych z CPS ≥ 1 oraz wyniki dla podgrup wyodrębnionych z tej populacji, w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 albo wybranych cech klinicznych i demograficznych. Tam, gdzie było to możliwe, obok przedstawienia danych pierwotnych z analizowanych badań, prezentowano wyniki obliczeń własnych – metaanaliz opierających się na wynikach badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. Biorąc pod uwagę, cel i charakterystykę prowadzonych analiz oraz czas obserwacji leczonych pacjentów, w metaanalizach uwzględniano następujące zestawy danych:

1. analizy, opisane w publikacjach głównych dla badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* (odpowiednio: *Rha 2023a* i *Shitara 2020*); w przypadku *KEYNOTE-062* była to predefiniowana końcowa analiza skuteczności klinicznej, a w przypadku badania *KEYNOTE-859* analiza zaplanowana jako analiza *interim* dla OS, jednak ze względu na wykazanie na tym etapie istotnej przewagi

- ocenianej interwencji nad komparatorem, odstąpiono od dalszego testowania hipotez, mediany okresów obserwacji wyniosły 31,0 miesiąca dla *KEYNOTE-859* i 29,4 miesiąca dla *KEYNOTE-062*;
2. analizy, uwzględniające najdłuższe dostępne okresy obserwacji, 54,8 miesiąca dla *KEYNOTE-859* i 54,3 mies. dla *KEYNOTE-062*.

Autorzy badania *KEYNOTE-062* nie wykonali analizy, dobrze odpowiadającej pierwszej uaktualnionej analizie *KEYNOTE-859* (mediana obserwacji 41,6 mies.), pod względem założeń i okresu obserwacji leczonych pacjentów, w związku z czym wyniki tej analizy prezentowano oddzielnie, nie uwzględniając ich w metaanalizach.

Należy zaznaczyć, że przy projektowaniu badania *KEYNOTE-062* autorzy przyjęli nadmiernie optymistyczne założenia dotyczące wielkości efektu dla OS i PFS (oparte na dostępnych wówczas wynikach badań oceniających pembrolizumab w innych wskazaniach); w związku z tym zaplanowana (i ostatecznie uzyskana) liczebność próby w tym badaniu była stosunkowo niewielka, co znacznie ograniczało możliwość wykazywania istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH w zakresie ocenianych punktów końcowych. Natomiast, w momencie opracowywania planu próby *KEYNOTE-859* znane już były wyniki badania *KEYNOTE-062* i innych prób, dzięki czemu w tym badaniu przyjęto bardziej realistyczne założenia dotyczące spodziewanej wielkości efektu, a wymagana wielkość próby *KEYNOTE-859*, oszacowana przez autorów jako niezbędna do wykrycia istotnych różnic dla PEMBRO+CTH względem PBO+CTH była znacznie większa niż w badaniu *KEYNOTE-062* (do RCT *KEYNOTE-062* włączono 507 pacjentów, w porównaniu z 1235 pacjentami w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu *KEYNOTE-859*). W rezultacie, spośród badań poddanych ocenie, to próba *KEYNOTE-859* dostarcza bardziej wiarygodnych wyników (jest to badanie rejestracyjne, o mocy statystycznej wystarczającej do wykazywania różnic pomiędzy PEMBRO+CTH vs PBO+CTH), natomiast, badanie *KEYNOTE-062* jako pojedyncza próba kliniczna ma przede wszystkim znaczenie uzupełniające. Dodatkowo, uwzględnienie w analizie obu wymienionych prób, umożliwiło wykonanie metaanaliz (o niskiej heterogeniczności), których wyniki stanowią dowody naukowe o najwyższym poziomie wiarygodności.

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 całkowite (OS)

Zarówno w badaniu *KEYNOTE-859*, jak i w próbie *KEYNOTE-062* najważniejszym punktem końcowym uwzględnionym w analizie skuteczności porównywanych interwencji było przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.

5.4.1.1 Analiza pacjentów z CPS ≥ 1

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące analizy OS wśród pacjentów z CPS ≥ 1 włączonych do badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062.

Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *Shitara 2020*, *Rha 2024*, *Rha 2025*, *Wainberg 2022*).

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH			PBO+CTH			PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
		N	l. zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	l. zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.,]	HR (95% CI)
Analiza główna								
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	618	464 (75%)	13,0 (11,6; 14,2)	617	526 (85%)	11,4 (10,5; 12,0)	0,74 (0,65; 0,84), p<0,0001
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	257	bd.	12,5 (10,8; 13,9)	250	bd.	11,1 (9,2; 12,8)	0,85 (0,70; 1,03), p=0,05
Wynik metaanalizy (model fixed, p=0,2413, I2=27,2%)								0,77 (0,69; 0,86), p<0,0001
Analiza zaktualizowana								
KEYNOTE-859 (Rha 2024)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	618	499 (80,7%)	13,0 (11,6; 14,2)	617	548 (88,8%)	11,4 (10,5; 12,0)	0,75 (0,66; 0,85)
Analiza uwzględniająca najdłuższy okres obserwacji								
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	529 (85,6%)	13,0 (11,6; 14,2)	617	569 (92,2%)	11,4 (10,5; 12,0)	0,74 (0,66; 0,84)
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	mediana 54,3 mies., DCO 19.04.2021	257	229* (89%)	12,5 (10,8; 13,9)	250	235* (94%)	11,1 (9,2; 12,8)	0,85 (0,71; 1,02)
Wynik metaanalizy (model fixed, p=0,2120, I2=35,8%)								0,77 (0,70; 0,85), p<0,0001

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

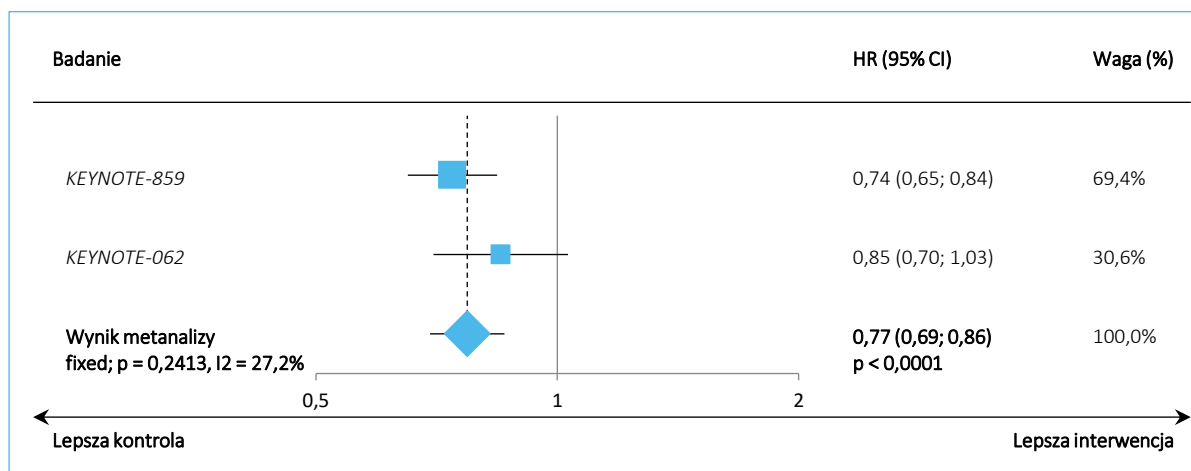
W analizie głównej badania *KEYNOTE-859* odnotowano następujące wyniki: do daty odcięcia danych zgon wystąpił u 75% chorych włączonych do grupy interwencji i u 85% pacjentów w grupie kontrolnej, a mediany OS wyniosły odpowiednio 13,0 oraz 11,4 miesiąca. Wykazano, że leczenie pembrolizumabem i chemioterapią skutkowało istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do kontroli; HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84), $p < 0,0001$. Obserwowane zależności utrzymywały się w analizach uwzględniających dłuższe okresy obserwacji; HR = 0,75 (95% CI: 0,66; 0,85) przy medianie obserwacji równej 41,6 miesiąca oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,66; 0,84) przy medianie obserwacji 54,8 miesiąca.

W badaniu *KEYNOTE-062*, mediana OS była dłuższa w grupie leczonej PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej (12,5 vs 11,1 miesiąca), jednak zarówno w analizie końcowej, jak i w analizie uaktualnionej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji, różnice między grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej, odpowiednio: HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), $p = 0,05$ oraz HR = 0,85 (95% CI: 0,71; 1,02). Jak zaznaczono powyżej, było to badanie o ograniczonej mocy statystycznej, co znacznie utrudniało możliwości wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

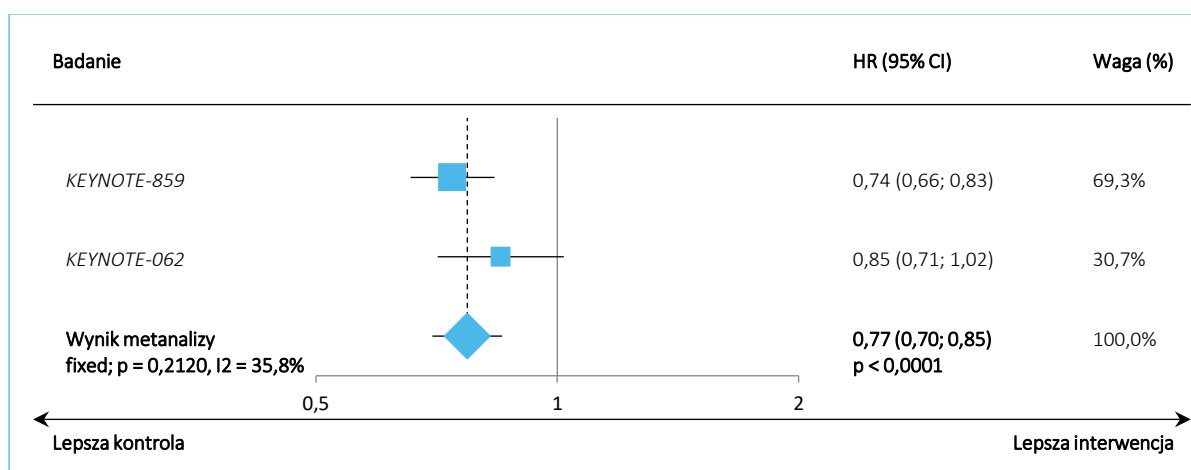
Wyniki wykonanych metaanaliz, opierających się na danych pochodzących z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii PEMBRO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego leczonych pacjentów. Takie zależności zaobserwowano w obu wariantach, zarówno przy uwzględnieniu danych pochodzących z analiz głównych, jak i analiz dotyczących najdłuższych okresów obserwacji; wartości hazardu względnego wyznaczono na kolejno: HR = 0,77 (95% CI: 0,69; 0,86), $p < 0,0001$ oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,0001$.

Dodatkowo, wyniki opisanych metaanaliz przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza w najdłuższym okresie obserwacji; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



W kolejnej tabeli przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące oceny OS wśród pacjentów z CPS ≥ 1 włączonych do badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 – wskaźniki prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego oszacowane dla każdej z grup za pomocą metody Kaplana-Meiera.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *EPAR Keytruda 2023*, *Shitara 2020*, *Rha 2024*, *Rha 2025*, *Wainberg 2022*).

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH, N=618	PBO+CTH, N=617
		prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]
Analiza główna			
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	6-mies. OS: 79,0% (95% CI: 75,5, 82,0)^	6-mies. OS: 75,7 % (95% CI: 72,1, 78,9)^
		12-mies. OS: 52% (95% CI: 48; 56)	12-mies. OS: 46% (95% CI: 42; 50)
		18-mies. OS: 38,4% (95% CI: 34,6, 42,3)^	18-mies. OS: 26,6% (95% CI: 23,2, 30,2)^
		24-mies. OS: 30% (95% CI: 26; 33)	24-mies. OS: 18% (95% CI: 15; 21)
		30-mies. OS: 23,9% (95% CI: 20,3,27,6)^	30-mies. OS: 12,3% (95% CI: 9,6, 15,4)^
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	12-mies. OS: 52,9% (95% CI: 46,6; 58,8) 24-mies. OS: 24% (19; 30)^#	12-mies. OS: 45,6% (95% CI: 39,3; 51,6) 24-mies. OS: 19% (15; 24)^#
Analiza zaktualizowana			
KEYNOTE-859 (Rha 2024)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	12-mies. OS: 52% 24-mies. OS: 29%	12-mies. OS: 46% 24-mies. OS: 18%
Analiza uwzględniająca najdłuższy okres obserwacji			
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	12-mies. OS: 52% 24-mies. OS: 29%	12-mies. OS: 46% 24-mies. OS: 18%
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	mediana 54,3 mies., DCO 19.04.2021	24-mies. OS: 24,5%	24-mies. OS: 18,8%

^ źródło danych: *EPAR Keytruda 2023*;

źródło danych: *Chao 2021*.

W badaniu KEYNOTE-859, wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH prawdopodobieństwo przeżycia w czasie było o kilka punktów procentowych wyższe w porównaniu do chorych otrzymujących PBO+CTH; 12-mies. OS oszacowano na 52% dla grupy interwencji i 46% dla grupy kontrolnej, 24-mies. OS na około 30% vs 18%, a 30-mies. OS: 23,9% vs 12,3%. Podobne zależności obserwowano u pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-062: 12-miesięczne OS wyznaczono na 52,9% dla grupy PEMBRO+CTH oraz 45,6% dla grupy PBO+CTH, a 24-mies. OS odpowiednio na: 24,5% i 18,8%.

5.4.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS

W kolejnej tabeli zebrano wyniki badania KEYNOTE-859, dotyczące oceny OS w podgrupach wyodrębnionych z poszukiwanej populacji, w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025).

Podgrupa [CPS] (źródło)	PEMBRO+CTH							PBO+CTH							PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie (95% CI) [%]					n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w cza- sie [%]					HR (95% CI)
			6-mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30- mies.			6-mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30- mies.	
Analiza główna, mediana 31,0 mies., DCO 03.10.2022															
CPS ≥ 10 (Rha 2023a)	188/279 (67%)	15,7 (13,8; 19,3)	81,4% (76,3, 85,5)^	61% (55; 66)	46,1% (40,2, 51,9)^	38% (32; 44)	32,4% (26,6, 38,3)^	226/272 (83%)	11,8 (10,3; 12,7)	77,1% (71,6, 81,6)^	48% (42; 54)	30,2% (24,8, 35,7)^	21% (16; 26)	16,5% (12,0, 21,6)^	0,65 (0,53; 0,79), p<0,0001
CPS ≥1 do <10 (EPAR Key- truda 2023a)	274/337 (81,3%)	11,1 (10,2, 12,2)	76,9% (72,0, 81,0)	45,7% (40,3, 50,9)	32,0% (27,1, 37,0)	22,5% (18,0, 27,3)	16,6% (12,3, 21,5)	300/345 (87,0%)	10,9 (9,9, 12,0)	74,6% (69,6, 78,9)	44,1% (38,7, 49,3)	23,8% (19,4, 28,5)	15,1% (11,4, 19,4)	8,7% (5,6, 12,7)	0,83 (0,70; 0,98), p=0,0134
CPS ≥1 do <5 (EPAR Key- truda 2023a)	195/239 (81,6%)	11,5 (10,3, 13,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	201/229 (87,8%)	11,1 (9,7, 12,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,78 (0,64; 0,95), p=0,0075
CPS ≥5 (EPAR Key- truda 2023a)	269/379 (71,0%)	14,0 (12,1, 5,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	325/388 (83,8%)	11,5 (10,3, 12,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,70 (0,60; 0,82), p<0,0001
CPS ≥5 do <10 (EPAR Key- truda 2023a)	88/110 (80,0%)	10,2 (8,2, 12,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	103/121 (85,1%)	10,7 (9,5, 13,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,94 (0,71; 1,25), p=0,3323
Analiza zaktualizowana, mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023															
CPS ≥10 (Rha 2024)	203/280 (72,5%)	15,8 (14,0; 19,3)	bd.	61%	bd.	38%	bd.	237/273 (86,8%)	11,8 (10,3; 12,7)	bd.	48%	bd.	22%	bd.	0,64 (0,53; 0,78)
Analiza uwzględniająca najdłuższy okres obserwacji, mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024															

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Podgrupa [CPS] (źródło)	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	PEMBRO+CTH					n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	PBO+CTH					PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
			prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie (95% CI) [%]							prawdopodobieństwo braku zdarzenia w cza- sie [%]					
			6-mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30- mies.			6-mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30- mies.	
CPS ≥10 (<i>Rha</i> 2025)	218/280 (77,9%)	15,8 (14,0; 19,3)	bd.	61%	bd.	38%	bd.	247/273 (90,5%)	11,8 (10,3; 12,7)	bd.	48%	bd.	22%	bd.	0,64 (0,53; 0,77)

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykazano, że zarówno wśród pacjentów z CPS ≥ 10 , jak i u pacjentów z wynikiem CPS mieszczącym się w zakresie od 1 do <10 , terapia PEMBRO+CTH wykazuje istotną statystycznie przewagę nad kontrolą w zakresie przeżycia całkowitego; kolejno: HR = 0,65 (95% CI: 0,53; 0,79), $p < 0,0001$ oraz HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,98), $p = 0,0134$. Ponadto, w analizach dodatkowych, w których przyjęto inne podziały wg wyniku CPS odnotowano, że również wśród chorych z CPS w zakresie od 1 do < 5 lub z CPS ≥ 5 leczenie PEMBRO+CTH było związane z istotnym wydłużeniem przeżycia w porównaniu do kontroli; odpowiednio: HR = 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95), $p = 0,0075$ oraz HR = 0,70 (95% CI: 0,60; 0,82), $p < 0,0001$. Jedynie w podgrupie chorych z CPS ≥ 5 do <10 nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego; HR = 0,94 (95% CI: 0,71; 1,25), $p = 0,3323$.

W poniższej tabeli przedstawione są dostępne wyniki badania KEYNOTE-062, odnoszące się do analizy OS w podgrupach wyróżnionych pod względem wyniku CPS.

Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020, Zhao 2022, Wainberg 2022).

Podgrupa (źródło)	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
	I. zdarzeń: n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń: n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
<u>Analiza główna, mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019</u>					
CPS ≥ 10 (Shitara 2020)	bd./99	12,3 (9,5; 14,8) ¹	bd./90	10,8 (8,5; 13,8) ²	0,85 (0,62; 1,17), $p=0,16$
CPS 1-9 (Zhao 2022) [^]	bd./158	bd.	bd./160	bd.	0,84 (0,66; 1,06), $p=0,141$ [^]
<u>Analiza w najdłuższym okresie obserwacji, mediana 54,3 mies., DCO 19.04.2021</u>					
CPS ≥ 10 (Wainberg 2022)	82*/99 (83%)	12,3 (9,5; 14,8) ³	85*/90 (94%)	10,8 (8,5; 13,8) ⁴	0,76 (0,56; 1,03)

[^] dane nieraportowane w publikacji głównej (Shitara 2020), wyznaczone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, zrekonstruowanych przez autorów publikacji Zhao 2022;

1 dodatkowe dane: 12-mies. OS: 50,5% (95% CI: 40,3%; 59,8%)

2 dodatkowe dane: 12-mies. OS: 46,7% (95% CI: 36,1%; 56,5%)

3 dodatkowe dane: 12-mies. OS: 28,3%;

4 dodatkowe dane: 12-mies. OS: 21,2%.

Wśród pacjentów z CPS ≥ 10 albo CPS 1-9 wyniki były spójne z analizą główną, ale podobnie jak w populacji ogólnej nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Wśród pacjentów z CPS ≥ 10 mediana OS była równa 12,3 miesiąca dla grupy PEMBRO+CTH i 10,8 miesiąca dla grupy PBO+CTH, nie wykazano jednak istotnej statystycznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie OS; zarówno w analizie głównej (HR = 0,85 [95% CI: 0,62; 1,17], $p = 0,16$), jak i w analizie zaktualizowanej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji (HR = 0,76 [95% CI: 0,56; 1,03]).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W podgrupie chorych z CPS 1-9 (dane dla analizy głównej, DCO 03.10.2022) również nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy PEMBRO+CTH i PBO+CTH w zakresie OS; HR = 0,84 (95% CI: 0,66; 1,06).

5.4.1.3 Analiza w pozostałych podgrupach

Poniżej przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w pozostałych podgrupach, wyodrębnionych z populacji pacjentów z CPS ≥ 1 , w zależności od wybranych cech demograficznych i klinicznych.

W kolejnej tabeli zebrano wyniki badania KEYNOTE-859, odnoszące się do analizy głównej (DCO 03.10.2022).

Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranych cech klinicznych i demograficznych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (*Rha 2023a*).

Podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)
Ogółem		464/618	526/617	0,74 (0,65; 0,84)
Wiek	<65 lat	293/377	319/364	0,73 (0,62; 0,86)
	≥ 65 lat	171/241	207/253	0,73 (0,60; 0,89)
Płeć	Płeć żeńska	154/196	155/169	0,69 (0,55; 0,87)
	Płeć męska	310/422	371/448	0,74 (0,64; 0,86)
Rasa	Azjatycka	145/206	161/203	0,70 (0,56; 0,88)
	Inna niż azjatycka	315/406	358/407	0,77 (0,66; 0,89)
Region geograficzny	Azja	141/201	158/200	0,70 (0,56; 0,88)
	Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. Australia	129/166	143/166	0,76 (0,60; 0,96)
	Pozostałe	194/251	225/251	0,76 (0,62; 0,92)
Status sprawności według ECOG	0	151/223	190/228	0,66 (0,54; 0,82)
	1	313/395	336/389	0,77 (0,66; 0,89)
Pierwotna lokalizacja guza	GEJ	94/123	141/164	0,71 (0,55; 0,93)
	Żołądek	369/494	385/453	0,73 (0,63; 0,84)
Podtyp histologiczny	Rozlany	190/236	201/220	0,73 (0,60; 0,90)
	Jelitowy	173/239	172/215	0,78 (0,64; 0,97)
	Pośredni	99/141	153/182	0,64 (0,49; 0,82)
Status choroby	Przerzutowy	443/591	508/593	0,73 (0,64; 0,83)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)
Przerzuty do wątroby	Nie	265/359	307/364	0,71 (0,60; 0,84)
	Tak	198/258	219/253	0,77 (0,63; 0,93)
Wcześniejsza gastrektomia/ezofagektomia	Nie	398/506	441/508	0,77 (0,67; 0,89)
	Tak	64/109	81/105	0,59 (0,42; 0,82)
Poziom ekspresji PD-L1: CPS	≥10	188/279	226/272	0,64 (0,52; 0,77)
	1-9	274/337	300/345	0,83 (0,71; 0,98)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	386/528	446/528	0,72 (0,63; 0,82)
	FP	78/90	80/89	0,82 (0,60; 1,13)

W podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych wyniki były spójne z analizą główną. W prawie wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie, podobnie jak wśród wszystkich chorych z CPS ≥ 1 włączonych do badania *KEYNOTE-859*, obserwowano istotną przewagę PEMBRO+CTH w nad kontrolą w odniesieniu do OS. Wyższa skuteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora utrzymywała się bez względu na wybrane cechy demograficzne, takie jak: wiek, płeć czy rasa. Podobne zależności obserwowano w analizie podgrup wyróżnionych w zależności od pierwotnej lokalizacji guza (HR = 0,71 [95% CI: 0,55; 0,93] u chorych z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, HR = 0,73 [95% CI: 0,63; 0,84] u pacjentów z rakiem żołądka), typu histologicznego według klasyfikacji Laurena (HR = 0,73 [95% CI: 0,60; 0,90] u pacjentów z nowotworem o typie rozlanym, HR = 0,78 [95% CI: 0,64; 0,97] u chorych z rakiem o typie jelitowym oraz HR = 0,64 [95% CI: 0,49; 0,82] u osób z nowotworem o typie pośrednim) czy obecności przerzutów do wątroby (HR = 0,71 [95% CI: 0,60; 0,84] u chorych bez takich przerzutów, HR = 0,77 [95% CI: 0,63; 0,93] z przerzutami).

Wyniki badania *KEYNOTE-062* przedstawione w tabeli poniżej dotyczą analizy głównej (DCO 26.03.2019).

Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem cech klinicznych i demograficznych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie *KEYNOTE-062* (Shitara 2020).

Podgrupa		PEMBRO+CTH i PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)
Ogółem		422/507	0,85 (0,7; 1,03)
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn., Australia	250/295	0,84 (0,65; 1,07)
	Azja	101/125	0,78 (0,53; 1,16)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Podgrupa		PEMBRO+CTH i PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)
Lek uwzględniony w schemacie chemioterapii	Reszta świata	71/87	1,00 (0,63; 1,16)
	5-fluorouracyl	165/193	1,00 (0,73; 1,35)
	Kapecytabina	257/314	0,77 (0,60; 0,98)
Wiek	< 65	224/291	0,75 (0,59; 0,97)
	≥65	178/216	0,96 (0,72; 1,29)
Płeć	Płeć żeńska	115/133	0,89 (0,62; 1,29)
	Płeć męska	307/374	0,84 (0,67; 1,05)
Stan sprawności wg ECOG	0	182/233	0,90 (0,67; 1,21) ¹
	1	239/273	0,79 (0,61; 1,01)
Lokalizacja guza pierwotnego	Żołądek	292/351	0,81 (0,65; 1,03)
	GEJ	126/152	0,96 (0,67; 1,36)
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	157/195	0,59 (0,43; 0,82)
	Typ jelitowy	168/206	0,94 (0,69; 1,27)
	Mieszany	39/43	1,15 (0,61; 2,16)
Liczba miejsc przerzutowych	0-2	209/266	0,79 (0,6; 1,04)
	≥3	188/214	0,82 (0,61; 1,09)
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	96/129	0,98 (0,65; 1,46)
	Nie	322/374	0,82 (0,66; 1,02)
Wielkość guza (powyżej mediany)	Tak	177/209	0,73 (0,54; 0,98)
	Nie	185/218	0,90 (0,67; 1,20)

¹ w publikacji Shitara 2020 podano wynik: 0,90 (95% CI: 1,67; 1,21).

Wyniki badania KEYNOTE-062, w zakresie analizy OS w podgrupach wyróżnionych względem wybranych cech demograficznych i klinicznych wskazywały na przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą lub brak różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego (OS).

Ponadto, autorzy badania KEYNOTE-062 wykonali szczegółową analizę OS dla podgrup wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020, Chao 2021).

Podgrupa (źródło)	N	PEMBRO+CTH			N	PBO+CTH			PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)
		Mediana (95% CI) [mies.]	12-mies. OS (95% CI)	24-mies. OS (95% CI)		Mediana (95% CI) [mies.]	12-mies. OS (95% CI)	24-mies. OS (95% CI)	
MSI-H (Shitara 2020)	17	NO (3,6; NDO)	71% (43; 87) ^	65% (38; 82) ^	19	8,5 (5,3; 20,8)	47% (24; 67) ^	26% (10; 57) ^	0,37 (0,14; 0,97)
non-MSI-H lub brak oceny (Chao 2021)	240	12,3 (10,5; 13,3)	51,7% (45,2; 57,8)	bd.	231	11,2 (9,9; 12,6)	45,5% (38,9; 51,7)	bd.	-

^ źródło danych: Chao 2021.

Wśród pacjentów z nowotworem z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, w grupie PEMBRO+CTH mediana OS nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 8,5 miesiąca. W analizowanej grupie chorych, widoczna była istotna przewaga ocenianej interwencji nad komparatorem w zakresie wydłużania czasu przeżycia; HR = 0,37 (95% CI: 0,14; 0,97). Natomiast, w dopełniającej podgrupie, obejmującej chorych z guzami niewykazującymi wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (non-MSI-H) i pacjentów, u których nie wykonano takiej oceny, mediana OS wyniosła 12,3 miesiąca dla grupy interwencji i 11,2 miesiąca dla grupy kontrolnej.

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Zarówno w próbie KEYNOTE-859, jak i w badaniu KEYNOTE-062 w analizie skuteczności porównywanych interwencji uwzględniono ocenę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), zdefiniowanego jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. W obu badaniach, podstawowym sposobem analizy PFS była ocena prowadzona przez niezależną zaślepioną komisję centralną (BICR) według kryteriów RECIST 1.1 (w badaniu KEYNOTE-062 był to jedyny sposób oceny tego punktu końcowego). Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione poniżej informacje dotyczą analizy PFS w ocenie BICR.

5.4.2.1 Analiza pacjentów z CPS ≥1

W kolejnej tabeli zaprezentowano najważniejsze dane dotyczące oceny PFS wśród pacjentów z CPS ≥1 włączonych do badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 29. Przetrwanie wolne od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *Shitara 2020*, *Rha 2024*, *Rha 2025*, *Wainberg 2022*).

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH			PBO+CTH			PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
		N	l. zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	l. zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
Analiza główna								
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	618	443 ¹ (71,7%)^	6,9 (6,0; 7,2)	617	483 ² (78,3%)^	5,6 (5,4; 5,7)	0,72 (0,63; 0,82), p<0,0001
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019 ³	257	bd.	6,9 (5,7; 7,3)	250	bd.	6,4 (5,7; 7,0)	0,84 (0,70; 1,02), p=0,04
Wynik metaanalizy (model <i>fixed</i> , p=0,1886, I²=42,2%)								0,76 (0,68; 0,84), p<0,0001
Analiza zaktualizowana								
KEYNOTE-859 (Rha 2024)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	618	452 (73,1%)	6,9 (6,0; 7,2)	617	486 (78,8%)	5,6 (5,4; 5,7)	0,73 (0,64; 0,83)
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji								
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	452 (73,1%)	6,9 (6,0; 7,2)	617	487 (78,9%)	5,6 (5,4; 5,7)	0,72 (0,64; 0,82)
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	mediana 54,3 mies., DCO 19.04.2021	257	239* (93%)	6,9 (5,8; 7,8)	250	240* (96%)	6,5 (5,7; 7,1)	0,84 (0,70; 1,01)
Wynik metaanalizy (model <i>fixed</i> , p=0,1721, I²=46,4%)								0,76 (0,68; 0,84), p<0,0001

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

1 w tym: 352 zdarzeń progresji i 91 zgonów (EPAR Keytruda 2023);

2 w tym: 391 zdarzeń progresji i 92 zgony (EPAR Keytruda 2023);

3 dodatkowe dane dla tej analizy są dostępne w publikacji *Chao 2021*, prezentującej wyniki analizy *post-hoc* wykorzystującej opublikowane dane z wybranych badań klinicznych oceniających pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH. Autorzy tej publikacji jako źródło danych dla badania KEYNOTE-062 wykorzystali doniesienie konferencyjne, poprzedzające publikację główną *Shitara 2020*. W tym doniesieniu przedstawiono wyniki nieostateczne, częściowo różniące się od danych prezentowanych w publikacji głównej (dotyczy to m.in. PFS). Podano tam, że mediana PFS wynosi 6,9 mies. (95% CI: 5,8;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

7,3) dla grupy interwencji oraz 6,4 miesiąca (95% CI: 5,7; 7,1) dla grupy kontrolnej. Ponadto, podano, że l. zdarzeń wynosi 222 (86%) dla grupy interwencji vs 227 (91%) dla grupy kontrolnej, a 12-mies. OS to odpowiednio 27% vs 20% (*Chao 2021*).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

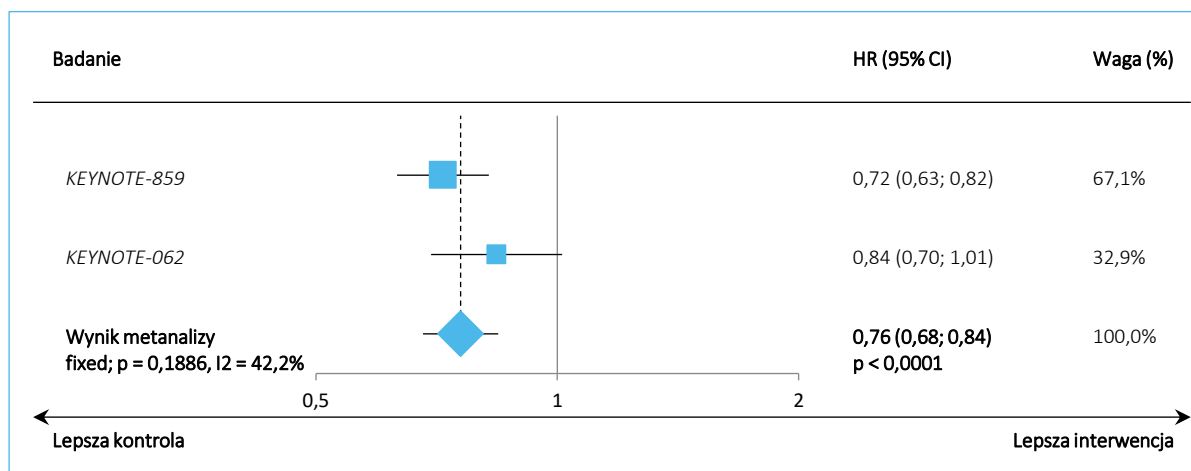
Wśród pacjentów z CPS ≥ 1 , włączonych do badania *KEYNOTE-859*, mediana PFS została wyznaczona na 6,9 miesiąca dla grupy PEMBRO+CTH i 5,6 miesiąca dla grupy kontrolnej. Zarówno w analizie głównej, jak i w analizach uaktualnionych odnotowano istotną przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad komparatorem (PBO+CTH) w zakresie wydłużania czasu przeżycia bez progresji lub zgonu; wartości hazardu względnego oszacowano na kolejno: HR = 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), $p < 0,0001$ dla analizy głównej, HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,83) dla analizy uaktualnionej (DCO 22.08.2023) oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82) dla analizy uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji (DCO 27.09.2024).

Natomiast, w badaniu *KEYNOTE-062* w obu wykonanych analizach nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad kontrolą, w zakresie PFS, kolejno: HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,02), $p = 0,04$ dla analizy końcowej oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01) dla analizy uaktualnionej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji. Jak zaznaczono powyżej, było to badanie o ograniczonej mocy statystycznej, co znacznie utrudniało możliwości wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

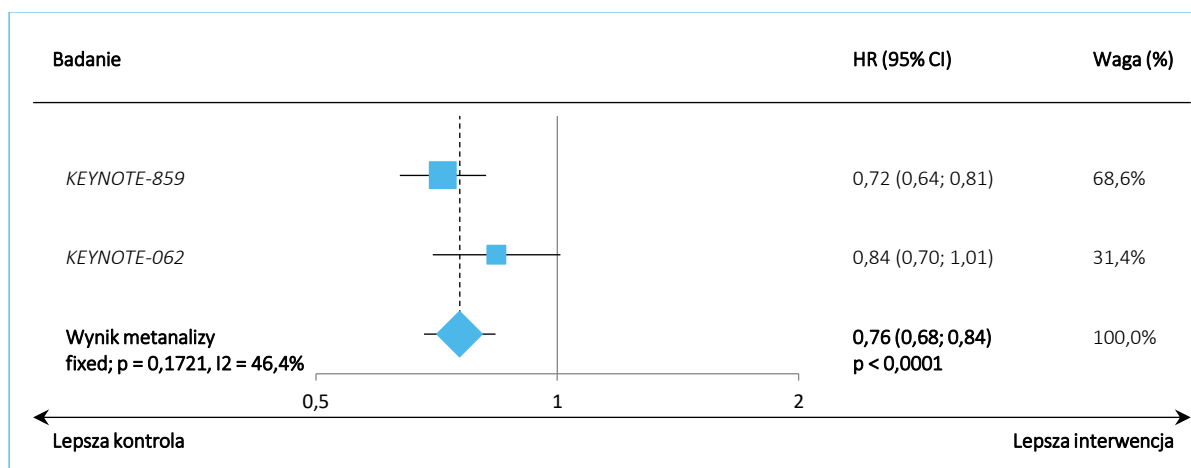
W metaanalizach, uwzględniających dane pochodzące z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono istotnie wyższą skuteczność terapii pembrolizumabem + chemioterapią w porównaniu do kontroli w zakresie wydłużania przeżycia bez progresji choroby lub zgonu, a wyniki uzyskane w obu wariantach analiz były spójne; HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu w obliczeniach danych pochodzących z analiz głównych obu badań oraz HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu danych z analiz dotyczących najdłuższych okresów obserwacji.

Dodatkowo, wyniki opisanych powyżej metaanaliz przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza w najdłuższym okresie obserwacji; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



W kolejnej tabeli przedstawiono dodatkowe wyniki dotyczące oceny PFS wśród pacjentów z CPS ≥ 1 – dane dotyczące prawdopodobieństwa przeżycia bez zdarzenia dla pacjentów z CPS ≥ 1 , włączonych do badania KEYNOTE-859.

Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025).

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH, N=618	PBO+CTH, N=617
		prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]
Analiza główna			
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	6-mies. PFS: 54,4% (95% CI: 150,1, 58,4)^	6-mies. PFS: 43,4% (95% CI: 39,3, 47,5)^
		12-mies. PFS: 29% (95% CI: 26; 32)	12-mies. PFS: 18% (95% CI: 15; 22)
		18-mies. PFS: 21,2% (95% CI: 17,7, 24,9)^	18-mies. PFS: 10,4% (95% CI: 17,7, 13,6)^
		24-mies. PFS: 20% (95% CI: 16; 23)	24-mies. PFS: 8% (95% CI: 5; 11)
		30-mies. PFS: 16,6 % (95% CI: 13,2, 20,3)^	30-mies. PFS: 7,3% (95% CI: 4,7, 10,5)^
Analiza zaktualizowana			
KEYNOTE-859 (Rha 2024)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	12-mies. PFS: 29% 24-mies. PFS: 19%	12-mies. PFS: 18% 24-mies. PFS: 8%
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji			
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	12-mies. PFS: 29% 24-mies. PFS: 19%	12-mies. PFS: 18% 24-mies. PFS: 8%

^ źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

Wśród analizowanych pacjentów, włączonych do badania KEYNOTE-859, w grupie interwencji obserwowano o kilka punktów procentowych wyższe prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia niż w grupie kontrolnej; 12-miesięczne PFS zostało oszacowane na 29% dla grupy PEMBRO+CTH i 18% dla grupy PBO+CTH, 24-miesięczne PFS na odpowiednio: 20% i 8%, a 30-miesięczne PFS na 16,6% i 7,3%.

5.4.2.2 Analizy dodatkowe

W tabeli poniżej zebrano wyniki dodatkowych analiz PFS, wykonanych przez autorów badania KEYNOTE-859 oraz zestawiono je z wynikami analizy głównej (ocena w poszukiwanej grupie chorych, z CPS ≥ 1).

Tabela 31. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analizy dodatkowe; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023).

Analiza	Ocena pacjentów z CPS ≥ 1 , PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
	HR (95% CI)
<u>Ocena BICR</u>	
Analiza podstawowa	0,72 (0,63; 0,82)
Analiza wrażliwości 1 ¹	0,73 (0,64; 0,82)
Analiza wrażliwości 2 ²	0,73 (0,65; 0,82)
<u>Ocena badacza</u>	
Analiza podstawowa	0,68 (0,60; 0,77)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Analiza	Ocena pacjentów z CPS ≥ 1 , PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)
Analiza wrażliwości 1 ¹	0,69 (0,61; 0,77)
1 analiza, uwzględniająca zdarzenia występujące po pominięciu ≥ 2 kolejnych wizyt lub po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej (<i>Rha 2023a</i>);	
2 analiza, traktująca rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenie leczenia (z innego powodu niż CR), jako PD (<i>Rha 2023a</i>).	

Jak opisano powyżej, podstawowa wersja analizy PFS (ocena BICR) wskazywała na istotną statystycznie przewagę PEMBRO+CTH nad kontrolą w zakresie wydłużania czasu przeżycia bez progresji lub zgonu; HR = 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82).

Dodatkowo, autorzy zaplanowali wykonanie dwóch analiz wrażliwości, badających wpływ przyjętych założeń na oszacowanie efektu. W pierwszej spośród predefiniowanych analiz, w obliczeniach uwzględniano zdarzenia (progresja lub zgon) występujące bezpośrednio po pominięciu ≥ 2 kolejnych wizyt lub po rozpoczęciu kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, które w analizie głównej były wyłączone. Natomiast, w drugiej analizie wrażliwości rozpoczęcie kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zakończenie leczenia (z innego powodu niż CR) traktowano jako zdarzenia odpowiadające PD. Wyniki opisanych powyżej analiz były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie głównej; wartości hazardu względnego oszacowano na HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,82) dla analizy wrażliwości 1 i HR = 0,73 (95% CI: 0,65; 0,82) dla analizy wrażliwości 2. Ponadto, w ramach analiz eksploracyjnych, zaplanowano wykonanie analizy PFS prowadzonej według oceny badacza, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1. Również w tym przypadku uzyskano wyniki zgodne z wynikami analizy głównej, wskazujące na znamienne przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad komparatorem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego; HR = 0,68 (95% CI: 0,60; 0,77).

5.4.2.3 Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-859 w zakresie oceny PFS w podgrupach wyodrębnionych z populacji docelowej, w zależności od wyniku CPS.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 32. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (*Rha 2023a*, *EPAR Keytruda 2023*, *Rha 2024*, *Rha 2025*).

Podgrupa [CPS] (źródło)	PEMBRO+CTH							PBO+CTH							PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
	n/N (%)	Me- diana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]					n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]					HR (95% CI)
			6- mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30-mies.			6-mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30-mies.	
Analiza główna, mediana 31,0 mies., DCO 03.10.2022															
CPS ≥ 10 (<i>Rha 2023a</i>)	190/279 ¹ (68,1%) [^]	8,1 (6,8; 8,5)	60,4% (54,1, 66,1) [^]	37% (31; 43)	27,6% (22,1, 33,4) [^]	25% (20; 31)	23,2% (17,8, 29,1) [^]	210/272 ² (77,2%) [^]	5,6 (5,4; 6,7)	45,2% (38,9, 51,3) [^]	20% (15; 26)	10,2% (6,3, 15,1) [^]	8% (4; 13)	7,7% (4,2, 12,5) [^]	0,62 (0,51; 0,76), p<0,0001
CPS ≥1 do <10 (<i>EPAR Keytruda 2023</i>)	252/337 ³ (74,8%)	5,9 (5,6; 7,0)	49,3% (43,5, 54,8)	23,1% (18,3, 28,3)	15,4% (11,3, 20,1)	14,2% (10,1, 18,9)	10,4% (6,5, 15,2)	273/345 ⁴ (79,1%)	5,6 (5,3, 5,7)	42,1% (36,6, 47,4)	17,1% (13,0, 21,8)	11,0% (7,5, 15,3)	8,3% (4,8, 12,8)	6,9% (3,5, 11,8)	0,83 (0,70; 0,99), p=0,0170
CPS ≥1 do <5 (<i>EPAR Keytruda 2023</i>)	180/239 (75,3%)	6,7 (5,6; 7,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	183/229 (79,9%)	5,6 (5,2, 5,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,78 (0,64; 0,96), p=0,0107
CPS ≥5 (<i>EPAR Keytruda 2023</i>)	263/379 (69,4%)	7,1 (6,1, 8,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	300/388 (77,3%)	5,6 (5,4, 5,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,58; 0,81), p<0,0001
CPS ≥5 do <10 (<i>EPAR</i>)	80/110 (72,7%)	5,7 (4,3, 7,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	94/121 (77,7%)	5,6 (4,6, 6,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,93 (0,69; 1,25), p=0,3207

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Podgrupa [CPS] (źródło)	PEMBRO+CTH								PBO+CTH						PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
	n/N (%)	Me- diana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]					n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]						HR (95% CI)
			6- mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30-mies.			6-mies.	12- mies.	18- mies.	24- mies.	30-mies.		
Keytruda 2023)																
Analiza zaktualizowana, mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023																
CPS ≥10 (Rha 2024)	196/280 (70,0%)	7,8 (6,8- 8,5)	bd.	36%	bd.	24%	bd.	212/273 (77,7%)	5,6 (5,4- 6,7)	bd.	20%	bd.	8%	bd.	0,63 (0,51; 0,77)	
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji, mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024																
CPS ≥10 (Rha 2025)	196/280 (70,0%)	7,8 (6,8; 8,5)	bd.	36%	bd.	25%	bd.	213/273 (78,0%)	5,6 (5,4; 6,7)	bd.	20%	bd.	8%	bd.	0,62 (0,51; 0,76)	

^ źródło danych: EPAR Keytruda 2023;
1 w tym: 157 zdarzeń progresji i 33 zgony (EPAR Keytruda 2023);
2 w tym: 210 zdarzeń progresji i 36 zgonów (EPAR Keytruda 2023).
3 w tym:194 zdarzenia progresji i 58 zgonów (EPAR Keytruda 2023);
4 w tym: 217 zdarzeń progresji i 56 zgonów (EPAR Keytruda 2023).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W analizach prowadzonych dla większości ocenianych podgrup odnotowano, że leczenie pembrolizumabem z chemioterapią było związane z istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji lub zgonu w porównaniu do kontroli. Takie zależności dotyczyły następujących podgrup: pacjenci z CPS ≥ 10 : (HR = 0,62 [95% CI: 0,51; 0,76], $p < 0,0001$), chorzy z CPS od 1 do < 10 (HR = 0,83 [95% CI: 0,70; 0,99], $p = 0,0170$), pacjenci z CPS ≥ 1 do < 5 (HR = 0,78 [95% CI: 0,64; 0,96], $p = 0,0107$), chorzy z CPS ≥ 5 (HR = 0,69 [95% CI: 0,58; 0,81], $p < 0,0001$). Jednym wyjątkiem była subpopulacja chorych z CPS ≥ 5 do < 10 , dla której nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie PFS; HR = 0,93 (95% CI: 0,69; 1,25), $p = 0,3207$.

W poniższej tabeli przedstawione są dostępne wyniki badania *KEYNOTE-062*, odnoszące się do analizy PFS w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS.

Tabela 33. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie *KEYNOTE-062* (Shitara 2020, Zhao 2022, Wainberg 2022).

Podgrupa (źródło)	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
	I. zdarzeń: n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń: n/N	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
<u>Analiza główna, mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019</u>					
CPS ≥ 10 (Shitara 2020)	bd./99	bd.	bd./90	bd.	0,73 (0,53; 1,00)
CPS 1-9 (Zhao 2022) [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	0,92 (0,73; 1,17), $p = 0,510$
<u>Analiza w najdłuższym okresie obserwacji, mediana 54,3 mies., DCO 19.04.2021</u>					
CPS ≥ 10 (Wainberg 2022)	85*/99 (86%)	5,8 (5,6; 8,2)	88*/90 (98%)	6,2 (5,4; 7,0)	0,71 (0,52; 0,96)

[^] dane nieraportowane w publikacji głównej (Shitara 2020), wyznaczone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, zrekonstruowanych przez autorów publikacji Zhao 2022;

W analizie głównej, w podgrupie pacjentów z CPS 1-9 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH) w odniesieniu do PFS; HR = 0,92 (95% CI: 0,73; 1,17). Natomiast, wśród pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 10) kierunek efektu wskazywał na przewagę terapii pembrolizumabem z chemioterapią nad kontrolą, a uzyskany wynik był na granicy istotności statystycznej; HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,00). W analizie zaktualizowanej, uwzględniającej dodatkowe 25 miesięcy obserwacji, stwierdzono już znamienne wyższą skuteczność PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w wydłużaniu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu; HR = 0,71 (95% CI: 0,52; 0,96). Zaktualizowane dane dotyczące podgrupy pacjentów z CPS 1-9 nie były dostępne.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

5.4.2.4 Analiza w pozostałych podgrupach

Jedynie dane dotyczące analizy PFS w podgrupach wyodrębnionych z poszukiwanej populacji, względem cech innych niż wynik CPS to ocena PFS w zależności od statusu MSI, wykonana przez autorów badania KEYNOTE-062. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020, Chao 2021).

Podgrupa (źródło)	N	PEMBRO+CTH			N	PBO+CTH		
		I. zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	12-mies. PFS		I. zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	12-mies. PFS
MSI-H (Shitara 2020)	17	7 (41%) [^]	NO (3,6; NDO)	56% [^]	19	15 (79%) [^]	6,6 (4,4; 8,3)	28% [^]
non-MSI-H lub brak oceny (Chao 2021)	240	bd.	6,9 (5,7; 7,3)	bd.	231	bd.	6,4 (5,7; 7,1)	bd.

[^] źródło danych: Chao 2021. Publikacja Chao 2021, prezentuje wyniki analizy *post-hoc* wykorzystującej opublikowane dane z wybranych badań klinicznych oceniających pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH. Autorzy tej publikacji jako źródło danych dla badania KEYNOTE-062 wykorzystali doniesienie konferencyjne, poprzedzające publikację główną Shitara 2020. W tym doniesieniu przedstawiono wyniki nieostateczne, częściowo różniące się od danych prezentowanych w publikacji głównej (nie dotyczy to oceny PFS w subpopulacji MSI-H).

Wśród pacjentów z nowotworami z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, w grupie PEMBRO+CTH mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej była równa 6,6 miesiąca. W dopełniającej podgrupie, obejmującej chorych z guzami niewykazującymi cech wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej i pacjentów, u których nie wykonano takiej oceny mediany PFS wyniosły odpowiednio 6,9 i 6,4 miesiąca.

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 odpowiedzią częściową lub całkowitą. W obu badaniach, podstawowym sposobem analizy była ocena prowadzona przez BICR według kryteriów RECIST 1.1 (w badaniu KEYNOTE-062 był to jedyny sposób oceny ORR). Tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione poniżej informacje dotyczą oceny odpowiedzi według BICR.

Dodatkowo, w analizie odpowiedzi na leczenie uwzględniono następujące parametry: odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi, stanowiące części składowe ORR: odpowiedź częściowa (PR, z ang. *Partial Response*) i odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) albo

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

pozostałe, możliwe do uzyskania kategorie: choroba stabilna (StD, z ang. *Stable Disease*) i progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*). Ponadto, wśród pacjentów z CR lub PR analizowano czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.

5.4.3.1 Analiza pacjentów z CPS ≥ 1

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny ORR, wśród pacjentów z CPS ≥ 1 , włączonych do badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062.

Tabela 35. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *Shitara 2020*, *Rha 2024*, *Rha 2025*).

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna							
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	618	322 (52%) ^{1, 2} [48,1%; 56,1%^]	617	263 (43%) ^{1, 2} [38,7%; 46,6%^]	1,22 (1,09; 1,38) p = 0,0009	0,09 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 26) p = 0,0008
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	257	125 (48,6%) [42,4; 54,9#]	250	93 (37,2%) [31,2; 43,5#]	1,31 (1,07; 1,60) p = 0,0101	0,11 (0,03; 0,20) NNT = 9 (6; 35) p = 0,0088
Wynik metaanalizy						1,24 (1,12; 1,38), p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,5762, I ² =0,0%)	0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 19) p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,7063, I ² =0,0%)
Analiza zaktualizowana							
KEYNOTE-859 (Rha 2024)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	618	320* (51,8%) [47,8%; 55,8%]	617	263* (42,6%) [38,7%; 46,6%]	1,21 (1,08; 1,37) p = 0,0014	0,09 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 28) p = 0,0012
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji							
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	321* (51,9%) [47,9%; 55,9%]	617	263* (42,6%) [38,7%; 46,6%]	1,22 (1,08; 1,37) p = 0,0011	0,09 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 27) p = 0,0010

^ źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

źródło danych: Chao 2021; Publikacja Chao 2021, prezentuje wyniki analizy *post-hoc* wykorzystującej opublikowane dane z wybranych badań klinicznych oceniających pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH. Autorzy tej publikacji jako źródło danych dla badania KEYNOTE-062 wykorzystali doniesienie konferencyjne, poprzedzające publikację główną Shitara 2020. W tym doniesieniu przedstawiono wyniki nieostateczne, częściowo różniące się od danych prezentowanych w publikacji głównej;

1 w publikacji Rha 2023a podano, że różnica w odsetkach ORR pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH to: 9,5% (95% CI: 3,9;15,0), p=0,0004;

2 dodatkowo, w dokumencie EPAR Keytruda 2023 podano, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,5 miesiąca dla obu porównywanych.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W analizach głównych dla ocenianych badań odnotowano następujące wyniki: odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie były wyższe w grupie leczonej pembrolizumabem + chemioterapią niż w grupie kontrolnej; odpowiednio 52% vs 43% w badaniu KEYNOTE-859 oraz 48,6% vs 37,2% w próbie KEYNOTE-062. W obliczeniach własnych stwierdzono, że leczenie PEMBRO+CTH było związane ze znacząco wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie niż kontrola; zarówno przy uwzględnieniu w ocenie wyników pojedynczych prób, jak i w metaanalizie obu badań; RR = 1,22 (95% CI: 1,09; 1,38), p = 0,0009, NNT = 11 w badaniu KEYNOTE-859, RR = 1,31 (95% CI: 1,07; 1,60), p = 0,0101, NNT = 9 w próbie KEYNOTE-062 oraz RR = 1,24 (95% CI: 1,12; 1,38), p < 0,0001, NNT = 10 w metaanalizie wymienionych badań.

W uaktualnionych analizach dla badania KEYNOTE-859, odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymywały się na zbliżonym poziomie, wynoszącym około 52% w grupie PEMBRO+CTH i prawie 43% w grupie kontrolnej, tak jak w analizie głównej; w związku z czym nadal obserwowano istotne statystycznie, około 1,2 razy wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie PBO+CTH.

Wyniki uaktualnionej analizy ORR dla badania KEYNOTE-062 nie były dostępne.

Szczegółowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie obserwowanej wśród pacjentów z CPS ≥ 1 , włączonych do badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Odpowiedź na leczenie – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020, Rha 2025).

Oceniany parametr	Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
			n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna						
CR	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	61/618 (10%)	36/617 (6%)	1,69 (1,14; 2,51) p = 0,0094	0,04 (0,01; 0,07) NNT = 25 (15; 96) p = 0,0082
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	24/257 (9,3%)	14/250 (5,6%)	1,67 (0,88; 3,15) p = 0,1149	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1079
	Wynik metaanalizy				1,68 (1,20; 2,36) p = 0,0024 (model <i>fixed</i> , p=0,9700, I ² =0,0%)	0,04 (0,01; 0,06) NNT = 26 (16; 70) p = 0,0020 (model <i>fixed</i> , p=0,9149, I ² =0,0%)
PR	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	261/618 (42%)	227/617 (37%)	1,15 (1,00; 1,32) p = 0,0510	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0501

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Oceniany parametr	Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
			n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	101/257 (39%)	79/250 (32%)	1,24 (0,98; 1,58) p = 0,0718	0,08 (-0,01; 0,16) p = 0,0690
	Wynik metaanalizy				1,17 (1,04; 1,32) p = 0,0090 (model <i>fixed</i> , p=0,5676, I ² =0,0%)	0,06 (0,02; 0,11) NNT = 17 (10; 65) p = 0,0087 (model <i>fixed</i> , p=0,6557, I ² =0,0%)
StD	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	194/618 (31%)	243/617 (39%)	0,80 (0,68; 0,93) p = 0,0035	-0,08 (-0,13; -0,03) NNH = 13 (8; 38) p = 0,0032
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	74/257 (29%)	104/250 (42%)	0,69 (0,54; 0,88) p = 0,0029	-0,13 (-0,21; -0,05) NNH = 8 (5; 22) p = 0,0023
	Wynik metaanalizy				0,77 (0,67; 0,87) p < 0,00001 (model <i>fixed</i> , p=0,3332, I ² =0,0%)	-0,09 (-0,14; -0,05) NNH = 11 (8; 21) p < 0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,3362, I ² =0,0%)
PD	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	54/618 (9%)	64/617 (10%)	0,84 (0,60; 1,19) p = 0,3292	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3283
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	19/257 (7%)	21/250 (8%)	0,88 (0,49; 1,60) p = 0,6743	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6743
	Wynik metaanalizy				0,85 (0,63; 1,15) p = 0,2918 (model <i>fixed</i> , p=0,9007, I ² =0,0%)	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2911 (model <i>fixed</i> , p=0,8294, I ² =0,0%)
Niemożliwe do oceny/nie oceniano	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	48/618 (8%)	47/617 (8%)	1,02 (0,69; 1,50) p = 0,9215	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9215
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	39/257 (15%)	32/250 (13%)	1,19 (0,77; 1,83) p = 0,4419	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4403
<u>Analiza w najdłuższym okresie obserwacji</u>						
CR	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	73/618 (11,8%)	38/617 (6,2%)	1,92 (1,32; 2,79) p = 0,0007	0,06 (0,02; 0,09) NNT = 18 (12; 41) p = 0,0005
PR	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	248/618 (40,1%)	225/617 (36,5%)	1,10 (0,95; 1,27) p = 0,1860	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1852
StD	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	195/618 (31,6%)	243/617 (39,4%)	0,80 (0,69; 0,93) p = 0,0042	-0,08 (-0,13; -0,03) NNH = 13 (8; 40) p = 0,0039
PD	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	54/618 (8,7%)	64/617 (10,4%)	0,84 (0,60; 1,19) p = 0,3292	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3283
Niemożliwe do oceny	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	5/618 (0,8%)	12/617 (1,9%)	0,42 (0,15; 1,17) p = 0,0975	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0865

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Oceniany parametr	Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
			n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nie oceniano	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	43/618 (7,0%)	35/617 (5,7%)	1,23 (0,80; 1,89) p = 0,3542	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3530
DCR	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	516*/618 (83,5%) [80,3%; 86,3%]	506*/617 (82,0%) [78,7%; 85,0%]	1,02 (0,97; 1,07) p = 0,4897	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4896

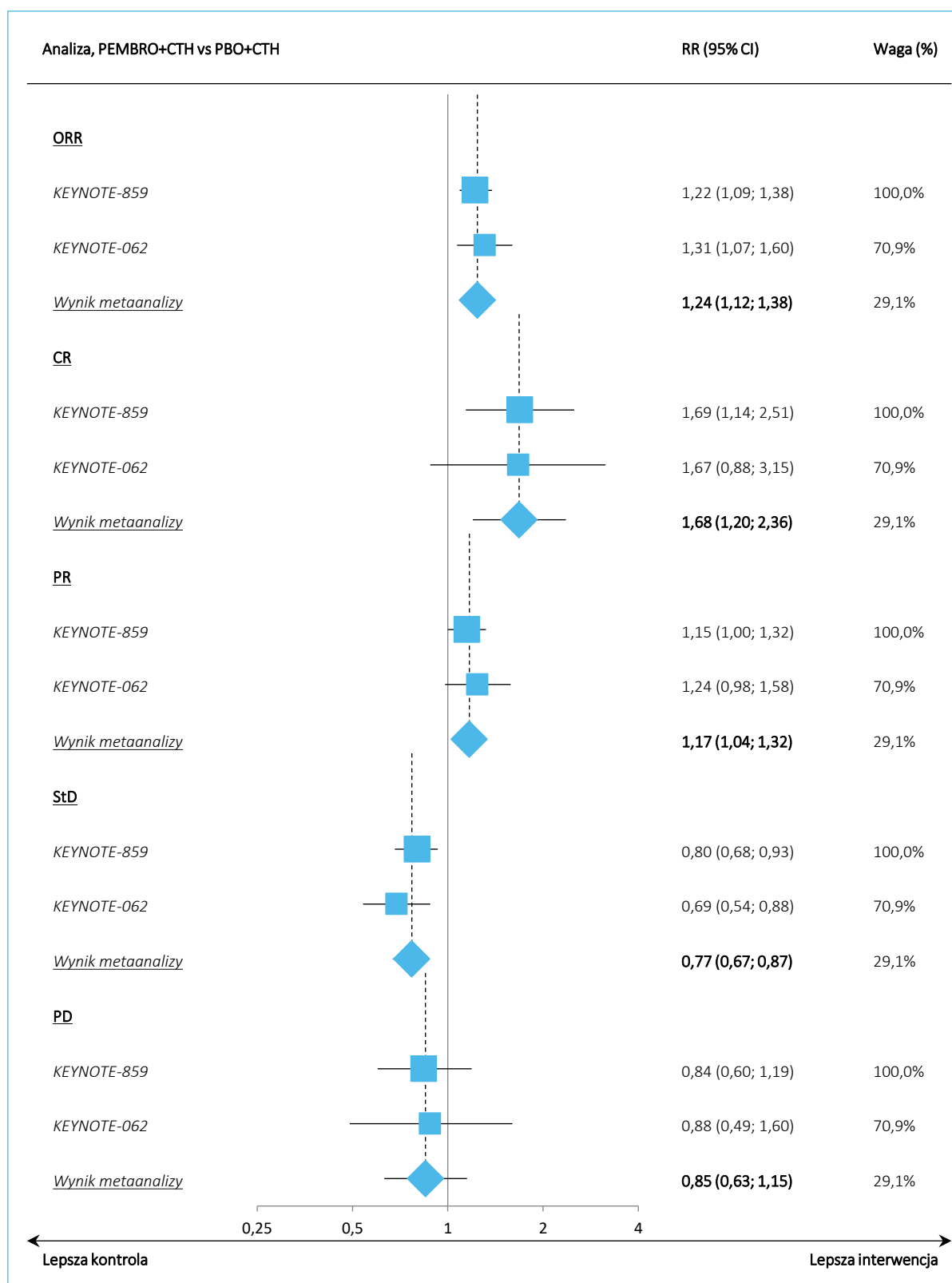
W analizie głównej dla badania KEYNOTE-859, odpowiedź całkowitą uzyskano u 10% chorych w grupie PEMBRO+CTH oraz 6% pacjentów w grupie PBO+CTH, a odpowiedź częściową odpowiednio: u 42% vs 37% osób. Natomiast, w głównej analizie dla badania KEYNOTE-062 odsetki chorych osiągających CR wyniosły 9,3% dla grupy interwencji oraz 5,6% dla grupy kontrolnej; a PR stwierdzono u odpowiednio: 39% vs 32% chorych. Prawdopodobieństwo uzyskania CR lub PR było wyższe wśród chorych leczonych PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; zarówno przy uwzględnieniu w ocenie wyników pojedynczych prób, jak i w metaanalizie obu badań. Wyniki wykonanych metaanaliz były następujące; RR = 1,68 (95% CI: 1,20; 2,36), p = 0,0024, NNT = 26 dla CR oraz RR = 1,17 (95% CI: 1,04; 1,32), p = 0,0090, NNT = 17 dla PR.

Dodatkowo, wyniki wykonanych metaanaliz przedstawiono na poniższym wykresie.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 7. Odpowiedź na leczenie ryzyko względne (RR); CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące oceny czasu trwania odpowiedzi (DoR) wśród pacjentów z CPS ≥ 1 .

Tabela 37. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *Shitara 2020*, *Rha 2024*, *Rha 2025*).

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH				PBO+CTH			
		N	Mediana DoR [mies.]	12- mies. DoR	24- mies. DoR	N	Mediana DoR [mies.]	12- mies. DoR [%]	24- mies. DoR
Analiza główna									
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	618	8,3 (95% CI: 7,0; 10,9) [N=322]	41,2%^	30,0%^	617	5,6 (95% CI: 5,4; 6,9) [N=263]	25,6%^	11,1%^
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	257	6,8 (95% CI: 5,5; 8,3) [N=125]	34%	bd.	250	6,8 (95% CI: 5,4; 8,2) [N=93]	20%	bd.
Analiza zaktualizowana									
KEYNOTE-859 (Rha 2024)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	618	8,3 (zakres: 1,2+ - 52,6+) [N=320]	bd.	bd.	617	5,6 (zakres: 1,3+ - 44,3+) [N=263]	bd.	bd.
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji									
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	8,3 (zakres: 1,2+ - 66,3+) [N=321]	bd.	bd.	617	5,6 (zakres: 1,3+ - 58,1+) [N=263]	bd.	bd.

^ źródło danych: *Rha 2023b*.

Wśród analizowanych pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-859 mediana DoR wyniosła 8,3 miesiąca dla grupy PEMBRO+CTH oraz 5,6 miesiąca dla grupy PBO+CTH, a 24-miesięczne DoR zostało oszacowane na odpowiednio 30,0% vs 11,1%. Natomiast, w badaniu KEYNOTE-062 mediany DoR wyniosły 6,8 miesiąca dla obu porównywanych grup chorych, a prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi na leczenie przez co najmniej 12 miesięcy wyznaczono na 34% dla grupy interwencji oraz 20% dla grupy kontrolnej.

5.4.3.2 Analizy dodatkowe

Ponadto, w badaniu KEYNOTE-859, w ramach analizy eksploracyjnej wykonano ocenę odpowiedzi na leczenie według oceny badacza, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1. Dostępne dane, zaczerpnięte z dokumentu *EPAR Keytruda 2023* (DCO 03.10.2022), przedstawiono w tabeli poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 38. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023).

Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH		
	N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	różnica (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ORR w ocenie badacza: mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	618	320* (51,8%) [47,8%; 55,8%]	617	284* (46,0%) [42,0%; 50,1%]	5,7% (0,2, 11,3)	1,12 (1,00; 1,26) p = 0,0437	0,06 (0,00; 0,11) NNT = 18 (9; 544) p = 0,0429

Wśród analizowanych pacjentów, odpowiedź na leczenie odnotowano u 51,8% chorych włączonych do grupy interwencji oraz u 46,0% osób w grupie kontrolnej. Według autorów, różnica odsetków ORR wyniosła 5,7% (95% CI: 0,2; 11,3), na korzyść ocenianej interwencji. W obliczeniach własnych również stwierdzono przewagę PEMBRO+CTH nad PBO+CTH; prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było statystycznie wyższe w grupie leczonej pembrolizumabem z chemioterapią niż w grupie kontrolnej; RR = 1,12 (95% CI: 1,00; 1,26), p = 0,0437, NNT = 18. Uzyskane wyniki były spójne z wynikami analizy ORR prowadzonej według BICR (analiza główna).

5.4.3.3 Analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-859 dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie w podgrupach wyodrębnionych z populacji docelowej, w zależności od wyniku CPS.

Tabela 39. Odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025).

Podgrupa [CPS] (źródło)	Oceniany parametr	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
		N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	Różnica (95% CI)
Analiza główna, mediana 31,0 mies., DCO 03.10.2022						
CPS ≥10 (Rha 2023a)	ORR	279	169 (61%) [54,6%; 66,3%^]	272	117 (43%) [37,1%; 49,1%^]	17,5% (9,3; 25,5); p<0.0001
	CR	279	36 (13%)	272	14 (5%)	-
	PR	279	133 (48%)	272	103 (38%)	-
	StD	279	70 (25%)	272	105 (39%)	-
	PD	279	24 (9%)	272	28 (10%)	-
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano	279	16 (6%)	272	22 (8%)	-
	ORR	337	152 (45,1%) [39,7%; 50,6%]	345	146 (42,3%) [37,0%; 47,7%]	2,8%

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Podgrupa [CPS] (źródło)	Oceniany parametr	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
		N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	Różnica (95% CI)
CPS ≥1 do <10 (EPAR Keytruda 2023)	CR	337	25 (7,4%) [4,9%; 10,8%]	345	22 (6,4%) [4,0%; 9,5%]	-
	PR	337	127 (37,7%) [32,5%; 43,1%]	345	124 (35,9%) [30,9%; 41,3%]	-
	StD	337	123 (36,5%) [31,3%; 41,9%]	345	138 (40,0%) [34,8%; 45,4%]	-
	PD	337	30 (8,9%) [6,1%; 12,5%]	345	36 (10,4%) [7,4%; 14,2%]	-
	Nieemożliwe do oceny	337	2 (0,6%) [0,1%; 2,1%]	345	7 (2,0%) [0,8%; 4,1%]	-
	Nie oceniano	337	30 (8,9%) [6,1%; 12,5%]	345	18 (5,2%) [3,1%; 8,1%]	-
	DCR	337	275 (81,6%) [77,0%; 85,6%]	345	284 (82,3%) [77,9%; 86,2%]	-
CPS ≥5 (EPAR Keytruda 2023)	ORR	379	209* (55,1%) [50,0%; 60,2%]	388	171* (44,1%) [39,1%; 49,2%]	11,1% (4,0; 18,0)
CPS ≥1 do <5 (EPAR Keytruda 2023)	ORR	239	113* (47,3%) [40,8%; 53,8%]	229	92* (40,2%) [33,8%; 46,8%]	7,1% (-1,9; 16,0)
CPS ≥5 do <10 (EPAR Keytruda 2023)	ORR	110	44* (40,0%) [30,8%; 49,8%]	121	57* (47,1%) [38,0%; 56,4%]	-7,1% (-19,7; 5,7)
Analiza zaktualizowana, mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023						
CPS ≥10 (Rha 2024)	ORR	280	168* (60,0%) [54,0%; 65,8%]	273	118* (43,2%) [37,3%; 49,3%]	16,8% (8,6; 25,0) p<0,001*
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji, mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024						
CPS ≥10 (Rha 2025)	ORR	280	169* (60,4%) [54,4%; 66,1%]	273	118* (43,2%) [37,3%; 49,3%]	17,1% (8,9; 25,3) p<0,0001*
	DCR	280	240* (85,7%) [81,1%; 89,6%]	273	223* (81,7%) [76,6%; 86,1%]	-
	CR	280	45 (16,1%)	273	15 (5,5%)	-
	PR	280	124 (44,3%)	273	103 (37,7%)	-
	StD	280	71 (25,4%)	273	105 (38,5%)	-
	PD	280	24 (8,6%)	273	28 (10,3%)	-
	Nieemożliwe do oceny	280	3 (1,1%)	273	5 (1,8%)	-
	Nie oceniano	280	13 (4,6%)	273	17 (6,2%)	-

* - obliczone na podstawie dostępnych danych

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W większości ocenianych podgrup odnotowano wyższą skuteczność PEMBRO+CTH nad kontrolą w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów z CPS ≥ 10 , różnica odsetków ORR pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH była równa 17,5% (95% CI: 9,3; 25,5), $p < 0,0001$ (61% vs 43%), w podgrupie chorych z CPS ≥ 1 do < 10 było to: 2,8% (45,1% vs 42,3%), w podgrupie CPS ≥ 5 : 11,1% (95% CI: 4,0; 18,0) (55,1% vs 44,1%), a wśród chorych z CPS ≥ 1 do < 5 : 7,1% (95% CI: -1,9; 16,0) (47,3% vs 33,8%). Częstsze występowanie odpowiedzi w grupie kontrolnej niż w grupie interwencji dotyczyło jedynie podgrupy pacjentów z CPS ≥ 5 do < 10 (40,0% vs 47,1%), dla której różnica pomiędzy interwencjami wyniosła: -7,1% (95% CI: -19,7; 5,7).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki badania KEYNOTE-062, odnoszące się do analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS.

Tabela 40. Odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020).

Podgrupa	Oceniany parametr	PEMBRO+CTH		PBO+CTH	
		N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]
<u>Analiza główna, mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019 (Shitara 2020)</u>					
CPS ≥10	ORR	99	52 (53%)	90	34 (38%)
	CR	99	13 (13%)	90	4 (4%)
	PR	99	39 (39%)	90	30 (33%)
	StD	99	25 (25%)	90	39 (43%)
	PD	99	10 (10%)	90	8 (9%)
	Nieвозможиwe do oceny/nie oceniano	99	12 (12%)	90	9 (10%)

W dostępnych źródłach zidentyfikowano jedynie wyniki analizy głównej, dotyczące podgrupy pacjentów z CPS ≥ 10 . Wśród tych chorych, odpowiedź na leczenie uzyskano u 53% chorych z grupy PEMBRO+CTH (CR: 13%, PR: 39%) oraz u 38% osób z grupy kontrolnej (CR: 4%, PR: 33%).

Ponadto, w kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi (DoR) u pacjentów uwzględnionych w ocenianych podgrupach (badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062).

Tabela 41. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *Rha 2024*, *Rha 2025*, *Shitara 2020*).

Badanie: podgrupa (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEMBRO+CTH		PBO+CTH	
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]
KEYNOTE-859: CPS ≥ 10 (<i>Rha 2023a</i>)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	279	10,9 (8,0; 13,8) [N=169]	272	5,8 (5,3; 7,0) [N=117]
KEYNOTE-062: CPS ≥ 10 (<i>Shitara 2020</i>)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	99	8,3 (4,5; 29,5) ¹ [N=52]	90	6,8 (4,8; 8,7) ² [N=34]
KEYNOTE-859: CPS ≥ 10 (<i>Rha 2024</i>)	mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023	280	10,0 (zakres: 1,2+ - 52,6+)	273	5,7 (zakres: 1,4+ - 41,0+)
KEYNOTE-859: CPS ≥ 10 (<i>Rha 2025</i>)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	280	10,0 (zakres: 1,2+ - 66,3+)	273	5,7 (zakres: 1,4+ - 55,0+)

1 dodatkowe dane: 12-mies. DoR: 44%;

2 dodatkowe dane: 12-mies. DoR: 23%.

5.4.3.4 Analiza w pozostałych podgrupach

Dane dotyczące analizy odpowiedzi na leczenie w podgrupach wyodrębnionych z poszukiwanej populacji, pod względem cech innych niż wynik CPS odnaleziono jedynie w publikacjach *Shitara 2020* i *Chao 2021*. Autorzy przedstawili w nich dodatkowe wyniki analizy głównej badania KEYNOTE-062 (DCO 26.03.2019) w następującym zakresie: szczegółowa analiza dla podgrup wyróżnionych w zależności od stwierdzenia występowania niestabilności mikrosatelitarnej. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (*Shitara 2020*, *Chao 2021*).

Podgrupa	Oceniany parametr (źródło)	PEMBRO+CTH		PBO+CTH	
		N	wynik	N	wynik
MSI-H	ORR, n (%) [95% CI] (<i>Shitara 2020</i>)	17	11 (64,7%) [38,3; 85,8 [^]]	19	7 (36,8%) [16,3; 61,6 [^]]
	CR, n (%) (<i>Chao 2021</i>)	17	6* (35,3%)	19	2* (10,5%)
	PR, n (%) (<i>Chao 2021</i>)	17	5* (29,4%)	19	5* (26,3%)
	StD, n (%) (<i>Chao 2021</i>)	17	3* (17,6%)	19	8* (42,1%)
	PD, n (%) (<i>Chao 2021</i>)	17	0 (0,0%)	19	2* (10,5%)
	DoR, mediana (95% CI) [mies.] (<i>Shitara 2020</i>)	17	NO (2,3; NDO) [N=11]	19	7,0 (2,0; NDO) [N=7]

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Podgrupa	Oceniany parametr (źródło)	PEMBRO+CTH		PBO+CTH	
		N	wynik	N	wynik
	12-mies. DoR [%] (Shitara 2020)	17	70%	19	43%
non-MSI-H lub brak oceny	ORR, n (%) [95% CI] (Chao 2021)	240	224* (47,5%) [41,0; 54,0]	231	86* (37,2%) [31,0; 43,8]

[^] źródło danych: Chao 2021. Publikacja Chao 2021, prezentuje wyniki analizy *post-hoc* wykorzystującej opublikowane dane z wybranych badań klinicznych oceniających pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z CTH. Autorzy tej publikacji jako źródło danych dla badania KEYNOTE-062 wykorzystali doniesienie konferencyjne, poprzedzające publikację główną Shitara 2020. W tym doniesieniu przedstawiono wyniki nieostateczne, częściowo różniące się od danych prezentowanych w publikacji głównej.

Wśród pacjentów z nowotworami wykazującymi wysoką niestabilnością mikrosatelitarną odpowiedź na leczenie (CR lub PR) uzyskano u 64,7% chorych z grupy PEMBRO+CTH oraz 36,8% z grupy PBO+CTH. Natomiast, w dopełniającej podgrupie, obejmującej chorych z guzami niewykazującymi wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej i pacjentów, u których nie wykonano takiej oceny, odsetki ORR wyniosły 47,5% w grupie interwencji oraz 37,2% w grupie kontrolnej.

5.4.4 HRQoL

5.4.4.1 Analiza pacjentów z CPS ≥ 1

Jak wspomniano powyżej, zgodnie z planem badania KEYNOTE-859, autorzy wykonali ocenę HRQoL przy wykorzystaniu wybranych kwestionariuszy służących do oceny jakości życia, jednak w analizach uwzględniano jedynie populację ogólną, mieszaną pod względem poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Ze względu na brak wyróżnienia wyników dla poszukiwanej grupy chorych z CPS ≥ 1 , w niniejszej analizie nie prezentowano wyników oceny HRQoL na podstawie tej próby.

W badaniu KEYNOTE-062 również prowadzono ocenę HRQoL dla całej włączonej populacji, jednak w tym przypadku wszyscy rekrutowani pacjenci musieli mieć potwierdzony wynik CPS ≥ 1 , w związku z czym oceniana grupa chorych była w pełni zgodna z poszukiwaną populacją. W tym badaniu, 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 (drugorzędowe punkty końcowe), a także EQ-5D-3L (analiza eksploracyjna).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to zwalidowane narzędzie przeznaczone do oceny jakości życia i funkcjonowania pacjentów onkologicznych, składające się z 30 pytań, pozwalających na ocenę następujących aspektów QoL: funkcjonowanie chorego (5 domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne,

pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne), nasilenie wybranych objawów chorobowych (9 domen wieloelementowych lub pojedynczych pytań: duszność, nudności i wymioty, zmęczenie, ból, bezsenność, zaparcia, spadek apetytu, biegunka i trudności finansowe) oraz ogólna jakość życia/stan zdrowia (GHS/QoL). Natomiast, moduł EORTC QLQ-STO22 służy do uzupełnienia oceny QoL u pacjentów z rakiem żołądka i pozwala na ocenę aspektów związanych ze specyfiką lokalizacji guza pierwotnego. W ramach tego kwestionariusza 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). Dla każdej z domen ocenianych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22, 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.

Wyniki analiz prowadzonych w oparciu o wyniki kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22 odnaleziono w rejestrze badań klinicznych *clinicaltrials.gov*, dla badania *KEYNOTE-062 (CT 2025)*. Przedstawione wyniki dotyczyły średniej zmiany wyniku punktowego po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów, dla wybranych domen ocenianych w ramach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22.

Autorzy badania *KEYNOTE-062* zaplanowali, że analiza HRQoL powinna zostać wykonana w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wypełnili odpowiedni kwestionariusz służący do oceny HRQoL. Liczebność grup uwzględnionych w analizach była równa 245 chorych włączonych do grupy interwencji oraz 243 pacjentów w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące oceny HRQoL wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-062*, leczonych PEMBRO+CTH lub PBO+CTH.

Tabela 43. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; średnia zmiana wyniku punktowego po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej,

wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (CT 2025).

Oceniany parametr	PEMBRO+CTH		PBO+CTH		PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
	N	Zmiana do 18 tyg. względem wartości wyjściowej, LSM (95% CI) [pkt.]	N	Zmiana do 18 tyg. względem wartości wyjściowej, LSM (95% CI) [pkt.]	Różnica (95% CI)
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL ¹	245	-0,09 (-3,36; 3,19)	243	-2,07 (-5,43; 1,29)	1,98 (-2,34; 6,31)
EORTC QLQ-STO22: podskala bólu ²	245	-10,12 (-13,08; -7,17)	243	-3,56 (-6,61; -0,51)	-6,56 (-10,5; -2,58)

1 łączny wynik dla pytań 29 i 30; 29: „Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?”; 30: „Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia, w ubiegłym tygodniu?”; dla obu pytań możliwe jest wybranie punktacji w skali od 1 do 7, gdzie „1” oznacza „bardzo zły”, a „7”: „doskonały”. Następnie, uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik punktowy oznacza lepszą jakość życia/stan zdrowia;

2 podskala obejmuje 4 pytania dotyczące oceny bólu, możliwe jest wybranie punktacji w skali od 1 do 4 gdzie „1” oznacza „wcale”, a „4”: „bardzo”. Następnie, uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik punktowy oznacza większe nasilenie objawów;

Po 18 tygodniach od rozpoczęcia terapii, ogólna jakość życia pacjentów leczonych PEMBRO+CTH utrzymywała się na poziomie zbliżonym do wyjściowego (LSM = -0,09 pkt. [95% CI: -3,36; 3,19]), natomiast wśród pacjentów włączonych do grupy kontrolnej odnotowano niewielką poprawę w tym zakresie (LSM = -2,07 pkt. [95% CI: -5,43; 1,29]). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencjami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH) w zakresie wpływu na ogólną jakości życia leczonych pacjentów; różnica = 1,98 pkt. (95% CI: -2,34; 6,31).

W obu analizowanych grupach chorych, w ocenie prowadzonej po 18 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, stwierdzono poprawę w zakresie średniego nasilenia bólu leczonych pacjentów; w grupie PEMBRO+CTH średnia zmiana wyniku, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -10,12 pkt. (95% CI: -13,08; -7,17), a w grupie kontrolnej było to: -3,56 pkt. (95% CI: -6,61; -0,51). Obserwowana poprawa w zakresie natężenia bólu była wyraźnie większa w grupie interwencji (PEMBRO+CTH) niż w grupie kontrolnej; różnica = -6,56 pkt. (95% CI: -10,5; -2,58).

5.4.5 Q-TWiST

5.4.5.1 Analiza pacjentów z CPS ≥ 1

Dodatkowo, autorzy badania KEYNOTE-859 wykonali analizę Q-TWiST służącą do ogólnej oceny efektów leczenia, łącząc wpływ ocenianej interwencji na przeżycie oraz jakość życia leczonych pacjentów. Jej wyniki są przedstawione w doniesieniu konferencyjnym Wyrwicz 2025. W analizie wykorzystano zebrane do 22 sierpnia 2023 r. dane pacjentów leczonych pembrolizumabem dodanym do chemioterapii

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

standardowej lub otrzymujących chemioterapię + placebo. Ocenę prowadzono dla populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ($CPS \geq 1$), a także dla populacji ITT, mieszanej pod względem poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (dane nie ekstrahowane na potrzeby analizy własnej) oraz dla subpopulacji z $CPS \geq 10$ (dane uzupełniające, przedstawione w dalszej części rozdziału). Maksymalny czas obserwacji wyniósł 56 miesięcy.

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 (ocena badacza, według kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu, bez występowania działań niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia,
- Czas z toksycznością (TOX, *Toxicity*), tj. okres następujący po randomizacji i przed progresją choroby, w którym występują zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia,
- Czas nawrotu (REL, *Relapse*), obejmujący okres od wystąpienia progresji choroby (ocena badacza, według kryteriów RECIST 1.1) do zgonu.

Początkowo, za pomocą metody Kaplana-Meiera, skonstruowano krzywe przeżycia dla: TOX, PFS i OS. Następnie, szacując pola pod krzywą dla wymienionych parametrów wyznaczono średnie czasy przeżycia do określonego momentu w czasie (*restricted mean duration*), który przyjęto jako 56 miesięcy. Przy obliczaniu wartości TWiST uwzględniono różnicę pomiędzy PFS i TOX, a w przypadku REL – różnicę 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 uzyskanych przy wypełnianiu kwestionariusza EQ-5D-5L przez pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-859: 0,819 dla TOX, 0,864 dla TWiST i 0,749 dla REL (dane dla subpopulacji $CPS \geq 1$),
- standaryzowane: 0,5 dla TOX, 1,0 dla TWiST i 0,5 dla REL.

Ponadto, analizowano występowanie względnej poprawy Q-TWiST obserwowanej przy stosowaniu ocenianej interwencji. Wyniki końcowe były obliczane przez autorów jako różnica bezwzględna pomiędzy wartościami Q-TWiST dla grupy interwencji i grupy kontrolnej, podzielona przez wartość średniego

przeżycia do określonego momentu w czasie dla OS, uzyskanego w grupie kontrolnej. Obserwowana poprawa jest uznawana za klinicznie istotną (*clinically important*), jeśli zwiększenie wartości badanego parametru w grupie interwencji wynosi $\geq 10\%$, względem grupy kontrolnej, a poprawa wyraźnie klinicznie istotna (*clearly clinically important*) to zwiększenie wyniku o $\geq 15\%$.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące analizy Q-TWiST, przeprowadzonej na podstawie danych pacjentów z CPS ≥ 1 włączonych do badania KEYNOTE-859.

Tabela 44. Analiza Q-TWiST; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Wyrwicz 2025).

Parametr	PEMBRO+CTH, N=618	PBO+CTH, N=617	PEMBRO+ CTH vs PBO+ CTH	
	Średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie [mies.] ¹	Średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie [mies.] ¹	różnica (95% CI) ²	względna poprawa w zakresie Q-TWiST (95% CI) [%] ³
TOX	5,42	2,77	2,65 (1,46; 3,99)	nd,
TWiST	7,88	5,60	2,28 (0,07; 4,49)	nd.
REL	7,12	7,33	-0,22 (-2,88; 2,39)	nd.
Q-TWiST – analiza I ⁴	16,58	12,60	3,98 (2,60; 5,43)	25,34% (16,04; 26,26) ⁶
Q-TWiST – analiza II ⁵	14,15	10,65	3,50 (2,02; 4,88)	22,27% (12,65; 32,52) ⁶

1 do 56 mies.;

2 wykorzystano metodę *bootstrap*;

3 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;

4 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-859: 0,819 dla TOX, 0,864 dla TWiST i 0,749 dla REL

5 analiza wykorzystująca standardowe wartości użyteczności stanu zdrowia (*utility value*): 0,5 dla TOX, 1,0 dla TWiST i 0,5 dla REL; 6 autorzy wykonali też analizy dodatkowe, w ramach, których oceniano wpływ wartości użyteczności stanu zdrowia przyjętych jako wagi dla parametrów TOX i REL na uzyskane wyniki. W ocenach zastosowano różne wagi dla TOX i REL, zakresie od 0,00 do 1,00. W wykonanych analizach różnice pomiędzy grupami w średnim czasie przeżycia Q-TWiST wahały się od 2,06 do 4,93 miesiąca, na korzyść PEMBRO+CTH, a względna poprawa w tym zakresie obserwowana przy stosowaniu ocenianej interwencji względem kontroli wyniosła od 13,12% do 31,42%.

W analizie uwzględniającej maksymalnie 56 miesięcy obserwacji, zarówno średni czas przeżycia 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 2,65 i 2,28 miesiąca. Natomiast, średni czas przeżycia od progresji choroby do zgonu (REL) dla tego okresu był zbliżony dla obu grup chorych; różnica pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH wyniosła -0,22 miesiąca. Jak opisano powyżej, autorzy wykonali dwie analizy Q-TWiST, przyjmując różne założenia dotyczące oszacowań parametrów uwzględnionych w analizie. W obu wariantach, stwierdzono jednak, że czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia był istotnie dłuższy w grupie leczonej PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej, różnica wyniosła 3,98 mies. (95% CI: 2,60; 5,43) w analizie I oraz 3,50 mies. (95% CI: 2,02; 4,88) w analizie II. W obu wykonanych analizach, przekładało się to na wyraźne,

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

klinicznie istotne wydłużenie Q-TWiST, dla grupy PEMBRO+CTH, względem grupy kontrolnej. W zależności od parametrów przyjętych w analizie względna różnica na korzyść ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) wyniosła 25,34% (95% CI: 16,04; 26,26) lub 22,27% (95% CI: 12,65; 32,52).

5.4.5.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyniku CPS

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące analizy Q-TWiST dla podgrup wyodrębnionych pod względem poziomu ekspresji PD-L1. Jedyne dostępne dane, odnalezione w doniesieniu Wyrwicz 2025, dotyczyły subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 .

Tabela 45. Analiza Q-TWiST; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Wyrwicz 2025).

Parametr	PEMBRO+CTH, N=280	PBO+CTH, N=273	PEMBRO+ CTH vs PBO+ CTH	
	Średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie [mies.] ¹	Średni czas przeżycia do określonego momentu w czasie [mies.] ¹	różnica (95% CI) ²	względna poprawa w zakresie Q-TWiST (95% CI) [%] ³
<u>Pacjenci z CPS ≥ 10</u>				
TOX	6,89	2,62	4,28 (2,08; 6,41)	nd,
TWiST	9,56	5,85	3,72 (0,43; 7,19)	nd.
REL	8,04	8,49	-0,45 (-4,52; 3,71)	nd.
Q-TWiST – analiza I ⁴	20,22	13,77	6,45 (4,26; 8,74)	38,05% (23,21; 56,59)
Q-TWiST – analiza II ⁵	17,03	11,40	5,63 (3,31; 7,99)	33,19% (18,76; 49,97)

1 do 56 mies.;

2 wykorzystano metodę *bootstrap*;

3 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;

4 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-859: 0,833 dla TOX, 0,871 dla TWiST i 0,765 dla REL

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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

5.5 Bezpieczeństwo

Zarówno w badaniu *KEYNOTE-859*, jak i próbie *KEYNOTE-062*, okres monitorowania pacjentów pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych obejmował cały okres leczenia i 30 dni po zakończeniu terapii (w przypadku SAEs i/lub zdarzeń o znaczeniu klinicznym: okres obserwacji wydłużano do 90 dni po zakończeniu leczenia, lub 30 dni po zakończeniu leczenia, u pacjentów rozpoczynających kolejną terapię przeciwnowotworową). Obserwowane zdarzenia niepożądane kodowano zgodnie z terminologią MedDRA, a ich nasilenie oceniano według kryteriów CTCAE, wersja 4.0. Obok ogólnych kategorii AEs i najczęściej występujących poszczególnych zdarzeń niepożądanych, autorzy skupili się na ocenie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, stanowiących znane skutki uboczne leczenia pembrolizumabem.

Autorzy ocenianych badań zaplanowali wykonanie analiz bezpieczeństwa wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Jako że do badania *KEYNOTE-062* kwalifikowano wyłącznie pacjentów z CPS ≥ 1 , w tym przypadku populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa była w pełni zgodna z poszukiwaną populacją. Natomiast, w badaniu *KEYNOTE-859* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono populację niewyselekcjonowaną pod względem statusu ekspresji PD-L1 i nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 . Biorąc pod uwagę ograniczenia w dostępności danych, ze strony badania *KEYNOTE-859*, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa dla całej populacji leczonej, mieszanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, co stanowiło jedyną możliwość wykorzystania danych dotyczących bezpieczeństwa z tej próby. Należy zaznaczyć jednak, że większość badanej populacji *KEYNOTE-859* stanowili pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS ≥ 1 (około 78%). Ostatecznie, liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła:

- badanie *KEYNOTE-859*: 785 pacjentów leczonych PEMBRO+CTH vs 787 chorych leczonych PBO+CTH,
- badanie *KEYNOTE-062*: 250 chorych z grupy interwencji vs 244 pacjentów z grupy kontrolnej.

Jak wspomniano powyżej, autorzy badania *KEYNOTE-859* wykonali trzy analizy, uwzględniające dane zbierane do 03 października 2022 (mediana obserwacji 31,0 miesiąca), 22 sierpnia 2023 (mediana obserwacji 41,6 miesiąca) i 27 września 2024 (mediana obserwacji 54,8 miesiąca). Natomiast, w przebiegu badania *KEYNOTE-062* wykonano analizę końcową (DCO 26.03.2019, mediana obserwacji 29,4 miesiąca) i analizę uaktualnioną o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji (DCO 19.04.2021, mediana obserwacji 54,3

miesiąca). Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano danych dotyczących bezpieczeństwa dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Jednak, ze względu na fakt, że wyniki najbardziej aktualnych analiz były dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych, dostępność danych dla tych analiz była ograniczona. W związku z tym, za wyjątkiem ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, większość prezentowanych poniżej danych pochodzi z publikacji głównych dla ocenianych badań i dotyczy około 30-miesięcznych okresów obserwacji.

W dalszej części rozdziału, obok przedstawienia wyników źródłowych z analizowanych badań, prezentowano wyniki obliczeń własnych. Na podstawie dostępnych danych (liczby i odsetki pacjentów ze zdarzeniem) obliczano wartości ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyka (RD), dla porównania częstości występowania danego AE pomiędzy grupami. Tam, gdzie było to możliwe, wykonywano również metaanalizy wyników badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. Analogicznie jak w przypadku oceny skuteczności klinicznej, w metaanalizach uwzględniano wyniki analiz odpowiadających sobie pod względem założeń i okresów obserwacji (analizy, opisane w publikacjach głównych dla każdego z badań, o około 30-miesięcznej medianie obserwacji, albo analizy, uwzględniające najdłuższe dostępne okresy obserwacji, z medianą obserwacji wynoszącą około 54 miesięcy).

5.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, odnotowanych wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, dla najbardziej aktualnych analiz badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. Mediana okresu obserwacji była równa 54,8 miesiąca dla próby *KEYNOTE-859* (doniesienie *Rha 2025*) i 54,3 miesiąca dla badania *KEYNOTE-062* (doniesienie *Wainberg 2022*).

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* (*Rha 2025*, *Wainberg 2022*).

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs	<i>KEYNOTE-859</i> (<i>Rha 2025</i>)	776/785 (98,9%)	771/787 (98,0%)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,1602	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1597
	<i>KEYNOTE-062</i> (<i>Wainberg 2022</i>)	244/250 (97,6%)	240/244 (98,4%)	0,99 (0,97; 1,02) p = 0,5476	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5473
	Wynik metaanalizy			1,01 (0,99; 1,02), p = 0,3853	0,00 (-0,01; 0,02), p = 0,3848

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,2422, I2 = 26,9%)	RD (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,2412, I2 = 27,2%)
TEAEs ≥3 stopnia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	595/785 (75,8%)	550/787 (69,9%)	1,08 (1,02; 1,15) p = 0,0086	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 66) p = 0,0083
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	212/250 (84,8%)	201/244 (82,4%)	1,03 (0,95; 1,11) p = 0,4678	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4672
	Wynik metaanalizy			1,07 (1,02; 1,12), p = 0,0072 (model <i>fixed</i> , p = 0,2891, I2 = 11,0%)	0,05 (0,01; 0,09), NNH = 20 (12; 72), p = 0,0069 (model <i>fixed</i> , p = 0,3793, I2 = 0,0%)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	264/785 (33,6%)	206/787 (26,2%)	1,28 (1,10; 1,50) p = 0,0013	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 34) p = 0,0012
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	85/250 (34,0%)	58/244 (23,8%)	1,43 (1,08; 1,90) p = 0,0133	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 10 (6; 44) p = 0,0115
	Wynik metaanalizy			1,32 (1,15; 1,51), p = 0,0001 (model <i>fixed</i> , p = 0,5138, I2 = 0,0%)	0,08 (0,04; 0,12), NNH = 13 (9; 24), p < 0,0001 (model <i>fixed</i> , p = 0,5515, I2 = 0,0%)
TEAEs prowadzące do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	65/785 (8,3%)	58/787 (7,4%)	1,12 (0,80; 1,58) p = 0,5018	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5015
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	17/250 (6,8%)	13/244 (5,3%)	1,28 (0,63; 2,57) p = 0,4947	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4926
	Wynik metaanalizy			1,15 (0,85; 1,56), p = 0,3649 (model <i>fixed</i> , p = 0,7482, I2 = 0,0%)	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3642 (model <i>fixed</i> , p = 0,8239, I2 = 0,0%)
TRAEs	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	751/785 (95,7%)	736/787 (93,5%)	1,02 (1,00; 1,05) p = 0,0598	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0592
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	235/250 (94,0%)	224/244 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,08) p = 0,3428	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3418
	Wynik metaanalizy			1,02 (1,00; 1,05), p = 0,0360 (model <i>fixed</i> , p = 0,9731, I2 = 0,0%)	0,02 (0,00; 0,04), NNH = 47 (24; 687), p = 0,0356 (model <i>fixed</i> , p = 0,9852, I2 = 0,0%)
TRAEs ≥3 stopnia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	466/785 (59,4%)	404/787 (51,3%)	1,16 (1,06; 1,26) p = 0,0014	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 32) p = 0,0013
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	183/250 (73,2%)	169/244 (69,3%)	1,06 (0,94; 1,18) p = 0,3345	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3334

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	Wynik metaanalizy			1,13 (1,05; 1,21), p = 0,0010 (model <i>fixed</i> , p = 0,2096, I ² = 36,5%)	0,07 (0,03; 0,11), NNH = 15 (9; 35), p = 0,0010 (model <i>fixed</i> , p = 0,3903, I ² = 0,0%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	212/785 (27,0%)	160/787 (20,3%)	1,33 (1,11; 1,59) p = 0,0020	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (10; 41) p = 0,0018
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	69/250 (27,6%)	44/244 (18,0%)	1,53 (1,10; 2,14) p = 0,0126	0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 46) p = 0,0107
	Wynik metaanalizy			1,37 (1,17; 1,61), p < 0,0001 (model <i>fixed</i> , p = 0,4646, I ² = 0,0%)	0,07 (0,04; 0,11), NNH = 14 (10; 27), p < 0,0001, (model <i>fixed</i> , p = 0,5028, I ² = 0,0%)
TRAEs prowadzące do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	8/785 (1,0%) ¹	16 / 787(2,0%) ²	0,50 (0,22; 1,16) p = 0,1083	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1007
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	5/250 (2,0%)	3/244 (1,2%)	1,63 (0,39; 6,73) p = 0,5020	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4961
	Wynik metaanalizy			0,68 (0,34; 1,37), p = 0,2831 (model <i>fixed</i> , p = 0,1625, I ² = 48,7%)	-0,01 (-0,02; 0,00), p = 0,2789 (model <i>fixed</i> , p = 0,1664, I ² = 47,8%)
AEs o podłożu immunologicznym	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	251/785 (32,0%)	108/787 (13,7%)	2,33 (1,90; 2,85) p < 0,0001	0,18 (0,14; 0,22) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
AEs o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	79/785 (10,1%)	16/787 (2,0%)	1,53 (0,91; 2,58) p = 0,1049	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0670
AEs o podłożu immunologicznym, prowadzące do zakończenia leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	43/785 (5,5%)	14/787 (1,8%)	3,08 (1,70; 5,58) p = 0,0002	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 28 (19; 54) p < 0,0001
AEs o podłożu immunologicznym, prowadzące do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	1/785 (0,1%) ³	1/787 (0,1%) ⁴	0,31 (0,02; 4,95) p = 0,4080	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5096

1 przypadki: biegunki, zatorowości płucnej, nieinfekcyjnego zapalenia płuc (*pneumonitis*), krwotoku płucnego, sepsy, wstrząsu septycznego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej;

2 w tym: wstrząs septyczny (n=3), ostry zawał mięśnia sercowego (n=2), incydent naczyniowomózgowy (n=1), krwotok mózgowy (n=1), biegunka (n=1), perforacja żołądka (n=1), zaburzenia czynności wątroby (n=1), neurotoksyczność (n=1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) (n=1), zatorowość płucna (n=1), sepsa (n=1), nagły zgon (n=1), urosepsa (n=1);

3 u pacjenta wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*);

4 u pacjenta wystąpiło nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*).

Biorąc pod uwagę metaanalizy, które przeprowadzono z wykorzystaniem danych z badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, RR = 1,01 (95% CI: 0,99; 1,02), p = 0,3853. Natomiast ryzyko występowania TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia było statystycznie wyższe wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem + chemioterapią niż w grupie kontrolnej; RR = 1,07 (95% CI: 1,02; 1,12), p = 0,0072, NNH = 17. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń związanych ze stosowanym leczeniem (TRAEs), odnotowano, następujące wyniki: RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05), p = 0,0360, NNH = 47 dla zdarzeń dowolnego stopnia nasilenia oraz RR = 1,13 (95% CI: 1,05; 1,21), p = 0,0010, NNH = 15 dla zdarzeń ≥ 3 stopnia. Zakończenie leczenia z powodu toksyczności obserwowano częściej w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 1,32 (95% CI: 1,15; 1,51), p = 0,0001, NNH = 13 dla TEAEs prowadzących do zakończenia leczenia oraz RR = 1,37 (95% CI: 1,17; 1,61), p < 0,0001, NNH = 14 dla TRAEs prowadzących do zakończenia leczenia. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic w pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, RR = 1,15 (95% CI: 0,85; 1,56), p = 0,3649 dla TEAEs prowadzących do zgonu oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,34; 1,37), p = 0,2831 dla TRAEs prowadzących do zgonu.

Ponadto, wśród pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-859, leczonych PEMBRO+CTH zaobserwowano istotnie wyższe ryzyko występowania dowolnych AEs o podłożu immunologicznym oraz AEs o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia, w porównaniu do grupy kontrolnej, kolejno: RR = 2,33 (95% CI: 1,90; 2,85), p < 0,0001, NNH = 6 oraz RR = 3,08 (95% CI: 1,70; 5,58), p = 0,0002, NNH = 28. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania AEs o podłożu immunologicznym w ≥ 3 stopniu nasilenia albo takich zdarzeń, prowadzących do zgonu.

W kolejnej tabeli zebrano dane dotyczące pozostałych ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie-raportowanych dla dłuższych okresów obserwacji.

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – dodatkowe dane; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	355/785 (45,2%)	316/787 (40,2%)	1,13 (1,00; 1,26) p = 0,0425	0,05 (0,00; 0,10) NNH = 20 (11; 536) p = 0,0419
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	184/785 (23%)	146/787 (19%)	1,26 (1,04; 1,53) p = 0,0178	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 116) p = 0,0172

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs prowadzące do modyfikacji dawkowania leku ¹	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	679/785 (86,5%)	660/787 (83,9%)	1,03 (0,99; 1,07) p = 0,1419	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1414
TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	257/785 (32,7%)	204/787 (25,9%)	1,26 (1,08; 1,47) p = 0,0031	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (9; 43) p = 0,0029
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	116/785 (14,8%)	86/787 (10,9%)	1,35 (1,04; 1,76) p = 0,0233	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (14; 184) p = 0,0224
TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	237/785 (30,2%)	197/787 (25,0%)	1,21 (1,03; 1,42) p = 0,0226	0,05 (0,01; 0,10) NNH = 20 (11; 134) p = 0,0219
TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania wszystkich leków	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	67/785 (8,5%)	59/787 (7,5%)	1,14 (0,81; 1,59) p = 0,4489	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4484
TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	207/785 (26%) ²	158/787 (20%) ³	1,31 (1,09; 1,58) p = 0,0033	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 16 (10; 47) p = 0,0031
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	68/785 (9%)	40/787 (5%)	1,70 (1,17; 2,49) p = 0,0057	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (17; 93) p = 0,0049
TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania chemioterapii	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	190/785 (24%)	155/787 (20%)	1,23 (1,02; 1,48) p = 0,0313	0,05 (0,00; 0,09) NNH = 23 (12; 237) p = 0,0306
TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania wszystkich leków	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	33/785 (4%)	26/787 (3%)	1,27 (0,77; 2,11) p = 0,3491	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3477
TRAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	518/785 (66%)	444/787 (56%)	1,17 (1,08; 1,27) p = 0,0001	0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (7; 21) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do redukcji dawki CTH	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	292/785 (37%)	304/787 (39%)	0,96 (0,85; 1,09) p = 0,5590	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5589
SAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	104/785 (13,2%)	79/787 (10,0%)	1,32 (1,00; 1,74) p = 0,0482	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 32 (16; 2330) p = 0,0470
SAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	93/785 (11,8%)	73/787 (9,3%)	1,28 (0,96; 1,71) p = 0,0983	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0969
SAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	83/785 (10,6%)	74/787 (9,4%)	1,12 (0,84; 1,51) p = 0,4393	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4389

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAEs prowadzące do zakończenia stosowania wszystkich leków	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	54/785 (6,9%)	54/787 (6,9%)	1,00 (0,70; 1,44) p = 0,9891	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9891
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	56/785 (7,1%)	35/787 (4,4%)	1,60 (1,06; 2,42) p = 0,0241	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 38 (21; 263) p = 0,0224
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	48/785 (6,1%)	29/787 (3,7%)	1,66 (1,06; 2,60) p = 0,0275	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 42 (22; 335) p = 0,0254
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	41/785 (5,2%)	34/787 (4,3%)	1,21 (0,78; 1,88) p = 0,4020	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4011
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania wszystkich leków	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	23/785 (2,9%)	22/787 (2,8%)	1,05 (0,59; 1,86) p = 0,8730	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8730

1 modyfikacje dawkowania obejmują: zakończenie leczenia, czasowe przerwanie stosowania leku oraz zredukowanie dawki leku;

2 do zakończenia leczenia najczęściej prowadziła obwodowa neuropatia czuciowa (4%, n=28) albo neuropatia obwodowa (3%, n=26);

3 do zakończenia leczenia najczęściej prowadziła obwodowa neuropatia czuciowa (3%, n=21) albo neuropatia obwodowa (4%, n=32).

W badaniu KEYNOTE-859, wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH istotnie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano występowanie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (RR = 1,13 [95% CI: 1,00; 1,26], p = 0,0425, NNH = 20), a także SAEs, uznanych za związane ze stosowanym leczeniem (RR = 1,26 [95% CI: 1,04; 1,53], p = 0,0178, NNH = 21). Ponadto, w grupie interwencji ryzyko występowania TEAEs albo TRAEs prowadzących do zakończenia leczenia było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej; kolejno: RR = 1,26 (95% CI: 1,08; 1,47), p = 0,0031, NNH = 15 oraz RR = 1,31 (95% CI: 1,09; 1,58), p = 0,0033, NNH = 16. Podobne zależności występowały przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń prowadzących do zakończenia stosowania poszczególnych leków: pembrolizumabu/placebo albo chemioterapeutyków. U pacjentów stosujących PEMBRO+CTH znamienne częściej niż u chorych leczonych PBO+CTH obserwowano też występowanie TRAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia (dowolnym lekiem) (RR = 1,17 [95% CI: 1,08; 1,27], p = 0,0001, NNH = 11), a ryzyko wystąpienia TRAEs wymagających redukcji dawki CTH było porównywalne w obu grupach chorych (RR = 0,96 [95% CI: 0,85; 1,09], p = 0,5590).

5.5.2 TEAEs

W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące najczęstszych, poszczególnych TEAEs odnotowanych u pacjentów leczonych PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, włączonych do badania *KEYNOTE-859*. Odpowiednie dane ze strony próby *KEYNOTE-062* nie były dostępne.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa: poszczególne TEAEs; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023).

Zdarzenie niepożą- dane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne	776 (99%)	771 (98%)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,1602	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1597	591 (75%)	548 (70%)	1,08 (1,02; 1,15) p = 0,0123	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 81) p = 0,0119
Nudności	364 (46%)	364 (46%)	1,00 (0,90; 1,12) p = 0,9626	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9626	29 (4%)	35 (4%)	0,83 (0,51; 1,35) p = 0,4508	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4499
Niedokrwistość	329 (42%)	286 (36%)	1,15 (1,02; 1,31) p = 0,0240	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 133) p = 0,0234	95 (12%)	76 (10%)	1,25 (0,94; 1,67) p = 0,1206	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1193
Biegunka	280 (36%)	254 (32%)	1,11 (0,96; 1,27) p = 0,1558	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1551	50 (6%)	40 (5%)	1,25 (0,84; 1,88) p = 0,2734	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2721
Wymioty	264 (34%)	210 (27%)	1,26 (1,08; 1,47) p = 0,0028	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (9; 42) p = 0,0026	41 (5%)	42 (5%)	0,98 (0,64; 1,49) p = 0,9197	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9197
Spadek apetytu	231 (29%)	225 (29%)	1,03 (0,88; 1,20) p = 0,7146	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7146	26 (3%)	20 (3%)	1,30 (0,73; 2,31) p = 0,3661	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3645
Zmniejszenie liczby płytek krwi	209 (27%)	188 (24%)	1,11 (0,94; 1,32) p = 0,2123	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2117	56 (7%)	39 (5%)	1,44 (0,97; 2,14) p = 0,0718	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0697
Zmniejszenie liczby neutrofilów	198 (25%)	175 (22%)	1,13 (0,95; 1,35) p = 0,1645	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1638	77 (10%)	64 (8%)	1,21 (0,88; 1,66) p = 0,2456	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2446
Zmęczenie	197 (25%)	194 (25%)	1,02 (0,86; 1,21) p = 0,8383	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8383	39 (5%)	40 (5%)	0,98 (0,64; 1,50) p = 0,9173	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9173

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	195 (25%)	171 (22%)	1,14 (0,95; 1,37) p = 0,1448	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1440	24 (3%)	14 (2%)	1,72 (0,90; 3,30) p = 0,1034	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0987
Zwiększenie aktywności AST	184 (23%)	137 (17%)	1,35 (1,10; 1,64) p = 0,0032	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 49) p = 0,0029	18 (2%)	12 (2%)	1,50 (0,73; 3,10) p = 0,2692	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2656
Zaparcia	170 (22%)	165 (21%)	1,03 (0,85; 1,25) p = 0,7382	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7382	4 (1%)	6 (1%)	0,67 (0,19; 2,36) p = 0,5312	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5283
Neuropatia obwodowa	157 (20%)	175 (22%)	0,90 (0,74; 1,09) p = 0,2778	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2772	10 (1%)	26 (3%)	0,39 (0,19; 0,79) p = 0,0097	-0,02 (-0,04; -0,01) NNT = 50 (29; 181) p = 0,0070
Zmniejszenie masy ciała	157 (20%)	146 (19%)	1,08 (0,88; 1,32) p = 0,4668	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4666	23 (3%)	21 (3%)	1,10 (0,61; 1,97) p = 0,7533	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7532
Hipoalbuminemia	147 (19%)	106 (13%)	1,39 (1,11; 1,75) p = 0,0049	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 20 (12; 62) p = 0,0045	16 (2%)	12 (2%)	1,34 (0,64; 2,81) p = 0,4433	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4416
Neutropenia	147 (19%)	142 (18%)	1,04 (0,84; 1,28) p = 0,7267	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7267	58 (7%)	68 (9%)	0,86 (0,61; 1,20) p = 0,3613	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3606
Obwodowa neuropatia czuciowa	140 (18%)	136 (17%)	1,03 (0,83; 1,28) p = 0,7730	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7730	22 (3%)	8 (1%)	2,76 (1,23; 6,16) p = 0,0133	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 56 (32; 230) p = 0,0095
Ból jamy brzusznej	139 (18%)	118 (15%)	1,18 (0,94; 1,48) p = 0,1465	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1456	17 (2%)	18 (2%)	0,95 (0,49; 1,82) p = 0,8703	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,8703

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zwiększenie aktywności ALT	132 (17%)	96 (12%)	1,38 (1,08; 1,76) p = 0,0098	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 88) p = 0,0092	15 (2%)	12 (2%)	1,25 (0,59; 2,66) p = 0,5567	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5558
Astenia	129 (16%)	124 (16%)	1,04 (0,83; 1,31) p = 0,7149	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7149	22 (3%)	31 (4%)	0,71 (0,42; 1,22) p = 0,2144	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2116
Niedoczynność tarczycy	120 (15%)	34 (4%)	3,54 (2,45; 5,11) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) NNH = 10 (8; 13) p < 0,0001	1 (<1%)	0 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Hipokaliemia	117 (15%)	87 (11%)	1,35 (1,04; 1,75) p = 0,0239	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (14; 188) p = 0,0229	50 (6%)	31 (4%)	1,62 (1,04; 2,50) p = 0,0311	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 42 (22; 405) p = 0,0291
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	106 (14%)	71 (9%)	1,50 (1,13; 1,99) p = 0,0054	0,04 (0,01; 0,08) NNH = 23 (14; 74) p = 0,0048	18 (2%)	8 (1%)	2,26 (0,99; 5,16) p = 0,0538	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0471
Zmniejszenie liczby leukocytów	106 (14%)	93 (12%)	1,14 (0,88; 1,48) p = 0,3153	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3146	16 (2%)	11 (1%)	1,46 (0,68; 3,12) p = 0,3314	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3284
Małopłytkowość	93 (12%)	84 (11%)	1,11 (0,84; 1,47) p = 0,4620	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4616	13 (2%)	18 (2%)	0,72 (0,36; 1,47) p = 0,3704	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3680
Gorączka	89 (11%)	59 (7%)	1,51 (1,10; 2,07) p = 0,0098	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 27 (15; 105) p = 0,0090	3 (<1%)	4 (1%)	0,75 (0,17; 3,35) p = 0,7083	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7073
Zwiększenie aktywności ALP	81 (10%)	69 (9%)	1,18 (0,87; 1,60) p = 0,2960	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2952	15 (2%)	12 (2%)	1,25 (0,59; 2,66) p = 0,5567	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5558

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożą- dane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka	72 (9,2%)^	40 (5,1%)^	1,80 (1,24; 2,62) p = 0,0020	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 25 (16; 65) p = 0,0016	5 (0,6%)^	1 (0,1%)^	5,01 (0,59; 42,81) p = 0,1407	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1012
Świąd	65 (8,3%)^	21 (2,7%)^	3,10 (1,92; 5,02) p < 0,0001	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 18 (13; 30) p < 0,0001	bd.	bd.	-	-
Obrzęk obwodowy	59 (7,5%)^	54 (6,9%)^	1,10 (0,77; 1,56) p = 0,6156	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6155	bd.	bd.	-	-
Zapalenie jamy ust- nej	57 (7,3%)^	48 (6,1%)^	1,19 (0,82; 1,73) p = 0,3569	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3561	7 (0,9%)^	1 (0,1%)^	7,02 (0,87; 56,91) p = 0,0681	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0331
Ból pleców	53 (6,8%)^	46 (5,8%)^	1,16 (0,79; 1,69) p = 0,4598	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4593	bd.	bd.	-	-
Zawroty głowy	53 (6,8%)^	38 (4,8%)^	1,40 (0,93; 2,10) p = 0,1045	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1023	bd.	bd.	-	-
Zapalenie błony ślu- zowej	51 (6,5%)^	41 (5,2%)^	1,25 (0,84; 1,86) p = 0,2782	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2769	6 (0,8%)^	8 (1,0%)^	0,75 (0,26; 2,16) p = 0,5959	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5945
Zaburzenia smaku (dysgeuzja)	48 (6,1%)^	37 (4,7%)^	1,30 (0,86; 1,97) p = 0,2170	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2153	bd.	bd.	-	-
Leukopenia	47 (6,0%)^	42 (5,3%)^	1,12 (0,75; 1,68) p = 0,5771	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5768	4 (0,5%)^	2 (0,3%)^	2,01 (0,37; 10,92) p = 0,4210	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4116
Bezsennosc	43 (5,5%)^	52 (6,6%)^	0,83 (0,56; 1,23) p = 0,3482	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3471	bd.	bd.	-	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Duszność	42 (5,4%)^	32 (4,1%)^	1,32 (0,84; 2,06) p = 0,2310	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2292	6 (0,8%)^	3 (0,4%)^	2,01 (0,50; 7,99) p = 0,3240	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3141
Zakażenie dróg moczowych	40 (5,1%)^	22 (2,8%)^	1,82 (1,09; 3,04) p = 0,0212	0,02 (0,00; 0,04) NNH = 44 (24; 265) p = 0,0190	7 (0,9%)^	4 (0,5%)^	1,75 (0,52; 5,97) p = 0,3682	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3618
Kaszel	38 (4,8%)^	25 (3,2%)^	1,52 (0,93; 2,50) p = 0,0953	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0924	bd.	bd.	-	-
Ból stawów	34 (4,3%)^	27 (3,4%)^	1,26 (0,77; 2,07) p = 0,3565	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3553	bd.	bd.	-	-
Ból głowy	28 (3,6%)^	34 (4,3%)^	0,83 (0,51; 1,35) p = 0,4437	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4428	bd.	bd.	-	-
Ból mięśni	21 (2,7%)^	13 (1,7%)^	1,62 (0,82; 3,21) p = 0,1675	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1630	bd.	bd.	-	-
Alopecja	19 (2,4%)^	15 (1,9%)^	1,27 (0,65; 2,48) p = 0,4844	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4833	bd.	bd.	-	-
Hiponatremia	bd.	bd.	-	-	29 (3,7%)^	22 (2,8%)^	1,32 (0,77; 2,28) p = 0,3163	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3145
Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje chorobotwórcze (<i>pneumonia</i>)	bd.	bd.	-	-	26 (3,3%)^	13 (1,7%)^	2,01 (1,04; 3,87) p = 0,0384	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 61 (32; 807) p = 0,0342
Zator płucny	bd.	bd.	-	-	20 (2,5%)^	24 (3,0%)^	0,84 (0,47; 1,50) p = 0,5470	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,5464

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie okrężnicy	bd.	bd.	-	-	16 (2,0%)^	4 (0,5%)^	4,01 (1,35; 11,94) p = 0,0126	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 66 (38; 237) p = 0,0067
Ostre uszkodzenie nerek	bd.	bd.	-	-	14 (1,8%)^	14 (1,8%)^	1,00 (0,48; 2,09) p = 0,9946	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9946
Hipofosfatemia	bd.	bd.	-	-	14 (1,8%)^	8 (1,0%)^	1,75 (0,74; 4,16) p = 0,2017	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1955
Wodobrzusze	bd.	bd.	-	-	13 (1,7%)^	14 (1,8%)^	0,93 (0,44; 1,97) p = 0,8513	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8513
Zwiększenie aktywności GGTP	bd.	bd.	-	-	13 (1,7%)^	4 (0,5%)^	3,26 (1,07; 9,95) p = 0,0381	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 88 (47; 793) p = 0,0277
Zmniejszenie liczby limfocytów	bd.	bd.	-	-	13 (1,7%)^	5 (0,6%)^	2,61 (0,93; 7,28) p = 0,0674	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0570
Nadciśnienie	bd.	bd.	-	-	12 (1,5%)^	9 (1,1%)^	1,34 (0,57; 3,15) p = 0,5076	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5061
Zgon	bd.	bd.	-	-	11 (1,4%)^	4 (0,5%)^	2,76 (0,88; 8,62) p = 0,0813	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0685
Dysfagia	bd.	bd.	-	-	10 (1,3%)^	16 (2,0%)^	0,63 (0,29; 1,37) p = 0,2425	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2377
Limfopenia	bd.	bd.	-	-	9 (1,1%)^	3 (0,4%)^	3,01 (0,82; 11,07) p = 0,0976	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0812

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785#, n (%)	PBO+CTH, N = 787#, n (%)z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysięk opłucnowy	bd.	bd.	-	-	9 (1,1%)^	2 (0,3%)^	4,51 (0,98; 20,81) p = 0,0534	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0337
Sepsa	bd.	bd.	-	-	9 (1,1%)^	7 (0,9%)^	1,29 (0,48; 3,44) p = 0,6127	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6117
Odwodnienie	bd.	bd.	-	-	8 (1,0%)^	7 (0,9%)^	1,15 (0,42; 3,14) p = 0,7916	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7915
Krwawienie z przewodu pokarmowego	bd.	bd.	-	-	8 (1,0%)^	9 (1,1%)^	0,89 (0,35; 2,30) p = 0,8115	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8114
Niedociśnienie	bd.	bd.	-	-	8 (1,0%)^	4 (0,5%)^	2,01 (0,61; 6,63) p = 0,2543	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2446
Niedrożność jelit	bd.	bd.	-	-	8 (1,0%)^	5 (0,6%)^	1,60 (0,53; 4,88) p = 0,4053	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4009
Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	bd.	bd.	-	-	8 (1,0%)^	2 (0,3%)^	4,01 (0,85; 18,82) p = 0,0783	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0564
Krwawienie z GOPP	bd.	bd.	-	-	8 (1,0%)^	8 (1,0%)^	1,00 (0,38; 2,66) p = 0,9959	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9959
Hiperglikemia	bd.	bd.	-	-	6 (0,8%)^	4 (0,5%)^	1,50 (0,43; 5,31) p = 0,5261	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5232
Omdlenie	bd.	bd.	-	-	6 (0,8%)^	9 (1,1%)^	0,67 (0,24; 1,87) p = 0,4425	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4391
Krwawienie z żołądka	bd.	bd.	-	-	5 (0,6%)^	8 (1,0%)^	0,63 (0,21; 1,91) p = 0,4104	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4058

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożą- dane ¹	KEYNOTE-859							
	Zdarzenia w dowolnym stopniu nasilenia				Zdarzenia ≥3 stopnia			
	PEMBRO+CTH, N = 785 [#] , n (%)	PBO+CTH, N = 787 [#] , n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	PEMBRO+CTH, N = 785 [#] , n (%)	PBO+CTH, N = 787 [#] , n (%) ^z	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysypka plamisto- grudkowa	bd.	bd.	-	-	5 (0,6%) [^]	0 (0,0%) [^]	11,03 (0,61; 199,10) p = 0,1039	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0403
Gorączka neutrope- niczna	bd.	bd.	-	-	4 (0,5%) [^]	10 (1,3%) [^]	0,40 (0,13; 1,27) p = 0,1211	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1078
Niedrożność żołądka	bd.	bd.	-	-	3 (0,4%) [^]	9 (1,1%) [^]	0,33 (0,09; 1,23) p = 0,0992	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0824

tam, gdzie nie zaznaczono inaczej, przedstawione poniżej informacje pochodzą z publikacji *Rha 2023a*;

[^] źródło danych: *EPAR Keytruda 2023*.

1 w publikacji *Rha 2023a* raportowano TEAEs bez względu na stopień nasilenia występujące u ≥10% chorych w jednej z grup oraz towarzyszące im zdarzenia ≥3 stopnia, w dokumencie *EPAR Keytruda 2023*, zgodnie z opisem autorów raportowano TEAEs dowolnego stopnia nasilenia występujące u ≥10% chorych oraz TEAEs u ≥3 stopnia odnotowane u ≥1% pacjentów, uwaga: w dokumencie źródłowym, obok grup ocenianych w badaniu *KEYNOTE-859* 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-859* zdarzenie odnotowano u < 10% lub < 1% pacjentów).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH) w zakresie ryzyka występowania jakichkolwiek TEAEs. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia) należały: nudności, niedokrwistość, biegunka i wymioty. Spośród wymienionych AEs, jedynie niedokrwistość i wymioty występowały znacznie częściej wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; odpowiednio: RR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,31), p = 0,0240, NNH = 18 oraz RR = 1,26 (95% CI: 1,08; 1,47), p = 0,0028, NNH = 15. Natomiast ryzyko wystąpienia nudności oraz biegunki było porównywalne dla obu grup chorych; kolejno: RR = 1,00 (95% CI: 0,90; 1,12), p = 0,9626 oraz RR = 1,11 (95% CI: 0,96; 1,27), p = 0,1558. Spośród pozostałych zdarzeń uwzględnionych w ocenie, istotnie częściej w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie PBO+CTH występowały jeszcze: zwiększenie aktywności AST lub ALT, hipoalbuminemia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, podwyższone stężenie bilirubiny w krwi i gorączka, a także wysypka, świąd i zakażenia dróg moczowych. Nie odnotowano natomiast znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku występowania nieprawidłowości hematologicznych, takich jak zmniejszenie liczby neutrofilów czy małopłytkowość, objawów ogólnych, w tym uczucia zmęczenia lub astenii, a także wielu innych, m.in. neuropatii obwodowej czy zmniejszenia masy ciała.

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, stwierdzono, że w grupie interwencji znacznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały dowolne TEAEs, obwodowa neuropatia czuciowa i hipokaliemia, a także zapalenie płuc (*pneumonia*), zapalenie okrężnicy i zwiększenie aktywności GGTP. Natomiast, ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej było znacznie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Dla większości ocenianych TEAEs ≥ 3 stopnia, nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH) w zakresie ryzyka ich występowania.

5.5.3 TRAEs

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące najczęstszych, poszczególnych TRAEs (dowolnego stopnia nasilenia) odnotowanych wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, w badaniach KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062.

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: TRAEs, bez względu na stopień nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a*, *Shitara 2020*, *EPAR Keytruda 2023*).

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne TRAEs	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	751/785 (95,7%)	736/787 (93,5%)	1,02 (1,00; 1,05) p = 0,0598	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0592
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	235/250 (94,0%)	224/244 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,08) p = 0,3428	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,3418
	Wynik metaanalizy			1,02 (1,00; 1,05), p = 0,0360 (model <i>fixed</i> , p = 0,9731, I ² = 0,0%)	0,02 (0,00; 0,04), NNH = 47 (24; 687), p = 0,0356 (model <i>fixed</i> , p = 0,9852, I ² = 0,0%)
Nudności	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	325/785 (41,4%)	326/787 (41,4%)	1,00 (0,89; 1,12) p = 0,9930	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9930
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	145/250 (58,0%)	120/244 (49,2%)	1,18 (1,00; 1,39) p = 0,0508	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0485
	Wynik metaanalizy			1,05 (0,95; 1,15), p = 0,3365 (model <i>fixed</i> , p = 0,1084, I ² = 61,2%)	0,02 (-0,02; 0,06), p = 0,3354 (model <i>fixed</i> , p = 0,0839, I ² = 66,5%)
Biegunka	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	252/785 (32,1%)	214/787 (27,2%)	1,18 (1,01; 1,38) p = 0,0335	0,05 (0,00; 0,09) NNH = 21 (11; 250) p = 0,0328
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	63/250 (25,2%)	62/244 (25,4%)	0,99 (0,73; 1,34) p = 0,9572	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9572
	Wynik metaanalizy			1,14 (0,99; 1,30), p = 0,0640 (model <i>fixed</i> , p = 0,3142, I ² = 1,3%)	0,04 (0,00; 0,08), p = 0,0633 (model <i>fixed</i> , p = 0,2589, I ² = 21,5%)
Niedokrwistość	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	243/785 (31,0%)	212/787 (26,9%)	1,15 (0,98; 1,34) p = 0,0796	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0788
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	90/250 (36,0%)	80/244 (32,8%)	1,10 (0,86; 1,40) p = 0,4529	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4519
	Wynik metaanalizy			1,13 (1,00; 1,29), p = 0,0585 (model <i>fixed</i> , p = 0,7577, I ² = 0,0%)	0,04 (0,00; 0,08), p = 0,0579 (model <i>fixed</i> , p = 0,8680, I ² = 0,0%)
Wymioty	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	215/785 (27,4%)	175/787 (22,2%)	1,23 (1,04; 1,46) p = 0,0184	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 113) p = 0,0178
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	66/250 (26,4%)	71/244 (29,1%)	0,91 (0,68; 1,21) p = 0,5033	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,5030
	Wynik metaanalizy			1,08 (0,80; 1,45), p = 0,6094	0,02 (-0,06; 0,10), p = 0,6118

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)* (model <i>random</i> , p = 0,0724, I2 = 69,0%)	RD (95% CI)* (model <i>random</i> , p = 0,0862, I2 = 66,0%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	196/785 (25,0%)	177/787 (22,5%)	1,11 (0,93; 1,33) p = 0,2487	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2481
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	23/250 (9,2%)	16/244 (6,6%)	1,40 (0,76; 2,59) p = 0,2791	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2747
	Wynik metaanalizy			1,13 (0,96; 1,35), p = 0,1468 (model <i>fixed</i> , p = 0,4715, I2 = 0,0%)	0,03 (-0,01; 0,06), p = 0,1461 (model <i>fixed</i> , p = 0,9561, I2 = 0,0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	193/785 (24,6%)	170/787 (21,6%)	1,14 (0,95; 1,36) p = 0,1608	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1600
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	56/250 (22,4%)	37/244 (15,2%)	1,48 (1,01; 2,15) p = 0,0419	0,07 (0,00; 0,14) NNH = 14 (8; 262) p = 0,0385
	Wynik metaanalizy			1,20 (1,02; 1,41), p = 0,0286 (model <i>fixed</i> , p = 0,2204, I2 = 33,4%)	0,04 (0,00; 0,08), p = 0,0279, NNH = 25 (14; 231) (model <i>fixed</i> , p = 0,2976, I2 = 7,8%)
Zespół erytrodysesezji dłoniowo-podeszwowej	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	189/785 (24,1%)	166/787 (21,1%)	1,14 (0,95; 1,37) p = 0,1577	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1569
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	59/250 (23,6%)	44/244 (18,0%)	1,31 (0,92; 1,85) p = 0,1300	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1264
	Wynik metaanalizy			1,18 (1,00; 1,38), p = 0,0493 (model <i>fixed</i> , p = 0,4960, I2 = 0,0%)	0,04 (0,00; 0,07), p = 0,0485, NNH = 28 (14; 4153) (model <i>fixed</i> , p = 0,5392, I2 = 0,0%)
Spadek apetytu	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	168/785 (21,4%)	168/787 (21,3%)	1,01 (0,84; 1,23) p = 0,8811	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,8811
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	75/250 (30,0%)	74/244 (30,3%)	0,99 (0,76; 1,29) p = 0,9367	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9367
	Wynik metaanalizy			1,01 (0,86; 1,18), p = 0,9328 (model <i>fixed</i> , p = 0,8796, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,03; 0,04), p = 0,9328 (model <i>fixed</i> , p = 0,8898, I2 = 0,0%)
Zmęczenie	KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>)	157/785 (20,0%)	164/787 (20,8%)	0,96 (0,79; 1,17) p = 0,6801	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6800
	KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>)	90/250 (36,0%)	63/244 (25,8%)	1,39 (1,07; 1,83) p = 0,0156	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 10 (6; 48) p = 0,0137
	Wynik metaanalizy			1,14 (0,79; 1,65), p = 0,4737	0,04 (-0,07; 0,15), p = 0,4580

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)* (model <i>random</i> , p = 0,0276, I2 = 79,4%)	RD (95% CI)* (model <i>random</i> , p = 0,0160, I2 = 82,8%)
Neuropatia obwodowa	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	150/785 (19,1%)	164/787 (20,8%)	0,92 (0,75; 1,12) p = 0,3912	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3908
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	26/250 (10,4%)	15/244 (6,1%)	1,69 (0,92; 3,12) p = 0,0914	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0849
	Wynik metaanalizy			1,16 (0,65; 2,08), p = 0,6179 (model <i>random</i> , p = 0,0610, I2 = 71,5%)	0,01 (-0,05; 0,07), p = 0,7246 (model <i>random</i> , p = 0,0481, I2 = 74,4%)
Neutropenia	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	142/785 (18,1%)	135/787 (17,2%)	1,05 (0,85; 1,31) p = 0,6265	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6264
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	88/250 (35,2%)	95/244 (38,9%)	0,90 (0,72; 1,14) p = 0,3906	-0,04 (-0,12; 0,05) p = 0,3899
	Wynik metaanalizy			0,99 (0,85; 1,16), p = 0,9196 (model <i>fixed</i> , p = 0,3328, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,04; 0,03), p = 0,9196 (model <i>fixed</i> , p = 0,3157, I2 = 0,7%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	137/785 (17,5%)	131/787 (16,6%)	1,05 (0,84; 1,30) p = 0,6707	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6706
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	32/250 (12,8%)	15/244 (6,1%)	2,08 (1,16; 3,75) p = 0,0144	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 16 (9; 66) p = 0,0109
	Wynik metaanalizy			1,40 (0,72; 2,71), p = 0,3244 (model <i>random</i> , p = 0,0315, I2 = 78,4%)	0,03 (-0,02; 0,09), p = 0,2451 (model <i>random</i> , p = 0,0636, I2 = 70,9%)
Niedoczynność tarzycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	107/785 (13,6%)	32/787 (4,1%)	3,35 (2,29; 4,91) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,12) NNH = 11 (9; 15) p < 0,0001
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	26/250 (10,4%)	7/244 (2,9%)	3,63 (1,60; 8,20) p = 0,0020	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 32) p = 0,0006
	Wynik metaanalizy			3,40 (2,41; 4,81), p < 0,0001 (model <i>fixed</i> , p = 0,8648, I2 = 0,0%)	0,09 (0,07; 0,11), p < 0,0001, NNH = 12 (9; 15) (model <i>fixed</i> , p = 0,4348, I2 = 0,0%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	101/785 (12,9%)	87/787 (11,1%)	1,16 (0,89; 1,52) p = 0,2690	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2682
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	30/250 (12,0%)	24/244 (9,8%)	1,22 (0,73; 2,03) p = 0,4420	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4402
	Wynik metaanalizy			1,18 (0,93; 1,49), p = 0,1809	0,02 (-0,01; 0,05), p = 0,1800

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,8722, I2 = 0,0%)	RD (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,9135, I2 = 0,0%)
Astenia	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	94/785 (12,0%)	79/787 (10,0%)	1,19 (0,90; 1,58) p = 0,2208	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2198
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	26/250 (10,4%)	39/244 (16,0%)	0,65 (0,41; 1,03) p = 0,0694	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0661
	Wynik metaanalizy			0,91 (0,50; 1,64), p = 0,7463 (model <i>random</i> , p = 0,0287, I2 = 79,1%)	-0,01 (-0,09; 0,06), p = 0,7128 (model <i>random</i> , p = 0,0277, I2 = 79,4%)
Małopłytkowość	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	83/785 (10,6%)	77/787 (9,8%)	1,08 (0,81; 1,45) p = 0,6049	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,6048
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	27/250 (10,8%)	24/244 (9,8%)	1,10 (0,65; 1,85) p = 0,7250	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7246
	Wynik metaanalizy			1,08 (0,84; 1,40), p = 0,5330 (model <i>fixed</i> , p = 0,9584, I2 = 0,0%)	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5328 (model <i>fixed</i> , p = 0,9555, I2 = 0,0%)
Zapalenie błony śluzowej	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	49/785 (6,2%)	37/787 (4,7%)	1,33 (0,88; 2,01) p = 0,1810	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1791
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	41/250 (16,4%)	34/244 (13,9%)	1,18 (0,77; 1,79) p = 0,4460	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4445
	Wynik metaanalizy			1,26 (0,93; 1,69), p = 0,1317 (model <i>fixed</i> , p = 0,6884, I2 = 0,0%)	0,02 (-0,01; 0,04), p = 0,1303 (model <i>fixed</i> , p = 0,7709, I2 = 0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	53/785 (6,8%)	42/787 (5,3%)	1,27 (0,85; 1,87) p = 0,2404	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2390
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	31/250 (12,4%)	34/244 (13,9%)	0,89 (0,57; 1,40) p = 0,6142	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,6141
	Wynik metaanalizy			1,10 (0,82; 1,47), p = 0,5439 (model <i>fixed</i> , p = 0,2500, I2 = 24,4%)	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5436 (model <i>fixed</i> , p = 0,3460, I2 = 0,0%)
Wysypka	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	56/785 (7,1%)	29/787 (3,7%)	1,94 (1,25; 3,00) p = 0,0031	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 29 (18; 83) p = 0,0024
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	27/250 (10,8%)	10/244 (4,1%) 0	2,64 (1,30; 5,33) p = 0,0070	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (9; 48) p = 0,0041
	Wynik metaanalizy			2,12 (1,46; 3,07), p = 0,0001	0,04 (0,02; 0,06), p = 0,0000, NNH = 24 (17; 46)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
				(model <i>fixed</i> , p = 0,4656, I2 = 0,0%)	(model <i>fixed</i> , p = 0,2076, I2 = 37,0%)
Zaparcia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	62/785 (7,9%)	55/787 (7,0%)	1,13 (0,80; 1,60) p = 0,4924	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4921
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	23/250 (9,2%)	26/244 (10,7%)	0,86 (0,51; 1,47) p = 0,5888	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,5886
	Wynik metaanalizy			1,04 (0,78; 1,40), p = 0,7735 (model <i>fixed</i> , p = 0,4074, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,7735 (model <i>fixed</i> , p = 0,4275, I2 = 0,0%)
Spadek masy ciała	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	67/785 (8,5%)	70/787 (8,9%)	0,96 (0,70; 1,32) p = 0,8005	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8005
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	23/250 (9,2%)	15/244 (6,1%)	1,50 (0,80; 2,80) p = 0,2069	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2013
	Wynik metaanalizy			1,06 (0,79; 1,40), p = 0,7097 (model <i>fixed</i> , p = 0,2154, I2 = 34,8%)	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,7093 (model <i>fixed</i> , p = 0,2191, I2 = 33,8%)
Zaburzenia smaku (dysgeuzja)	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	44/785 (5,6%)	35/787 (4,4%)	1,26 (0,82; 1,94) p = 0,2947	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2933
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	22/250 (8,8%)	26/244 (10,7%)	0,83 (0,48; 1,42) p = 0,4871	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4865
	Wynik metaanalizy			1,07 (0,77; 1,50), p = 0,6781 (model <i>fixed</i> , p = 0,2309, I2 = 30,3%)	0,00 (-0,02; 0,03), p = 0,6780 (model <i>fixed</i> , p = 0,2800, I2 = 14,3%)
Leukopenia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	44/785 (5,6%)	35/787 (4,4%)	1,26 (0,82; 1,94) p = 0,2947	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2933
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	21/250 (8,4%)	24/244 (9,8%)	0,85 (0,49; 1,49) p = 0,5796	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,5794
	Wynik metaanalizy			1,09 (0,78; 1,54), p = 0,6062 (model <i>fixed</i> , p = 0,2801, I2 = 14,3%)	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,6060 (model <i>fixed</i> , p = 0,3435, I2 = 0,0%)
Świąd	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	47/785 (6,0%)	18/787 (2,3%)	2,62 (1,53; 4,47) p = 0,0004	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 28 (18; 58) p = 0,0002
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	18/250 (7,2%)	8/244 (3,3%)	2,20 (0,97; 4,96) p = 0,0582	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0491
	Wynik metaanalizy			2,49 (1,59; 3,89), p = 0,0001	0,04 (0,02; 0,06), p = 0,0000, NNH = 27

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,7235, I2 = 0,0%)	RD (95% CI)* (19; 51) (model <i>fixed</i> , p = 0,9206, I2 = 0,0%)
Hipokaliemia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	50 /785 (6,4%)	44/787 (5,6%)	1,14 (0,77; 1,69) p = 0,5154	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5151
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	16/250 (6,4%)	20/244 (8,2%)	0,78 (0,41; 1,47) p = 0,4438	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4428
	Wynik metaanalizy			1,03 (0,74; 1,43), p = 0,8788 (model <i>fixed</i> , p = 0,3204, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,8788 (model <i>fixed</i> , p = 0,3257, I2 = 0,0%)
Podwyższenie stężenia kreatyniny w krwi	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	28/787 (3,6%)	16/785 (2,0%)	1,75 (0,96; 3,22) p = 0,0691	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0651
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	25/250 (10,0%)	31/244 (12,7%)	0,79 (0,48; 1,29) p = 0,3446	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3433
	Wynik metaanalizy			1,15 (0,52; 2,53), p = 0,7237 (model <i>random</i> p = 0,0445, I2 = 75,2%)	0,00 (-0,05; 0,05), p = 0,9791 (model <i>random</i> p = 0,0965, I2 = 63,8%)
Zwiększenie aktywności AST	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	139/785 (17,7%)	102/787 (13,0%)	1,37 (1,08; 1,73) p = 0,0094	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 84) p = 0,0089
Zwiększenie aktywności ALT	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	104/785 (13,2%)	68/787 (8,6%)	1,53 (1,15; 2,05) p = 0,0038	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 22 (14; 66) p = 0,0033
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	78/785 (9,9%)	51/787 (6,5%)	1,53 (1,09; 2,15) p = 0,0134	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 29 (17; 134) p = 0,0124
Hipomagnezemia	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	24/250 (9,6%)	22/244 (9,0%)	1,06 (0,61; 1,85) p = 0,8234	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8233
Alopecja	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	17/250 (6,8%)	11/244 (4,5%)	1,51 (0,72; 3,15) p = 0,2748	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2690
Szumy uszne	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	16/250 (6,4%)	18/244 (7,4%)	0,87 (0,45; 1,66) p = 0,6683	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6682
Suchość skóry	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	10/244 (4,1%)	1,17 (0,52; 2,66) p = 0,7058	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7052
Zawroty głowy	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	9/244 (3,7%)	1,30 (0,56; 3,03) p = 0,5418	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,5396
Odwodnienie	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	16/244 (6,6%)	0,73 (0,35; 1,52) p = 0,4006	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3989
Hiperpigmentacja skóry	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	6/244 (2,5%)	1,95 (0,74; 5,12) p = 0,1739	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1626

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipoalbuminemia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	52/787 (6,6%)	41/785 (5,2%)	1,27 (0,85; 1,89) p = 0,2359	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2344
Parestezje	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	44/787 (5,6%)	30/785 (3,8%)	1,47 (0,93; 2,31) p = 0,0956	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0931
Ból jamy brzusznej	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	42/787 (5,4%)	31/785 (3,9%)	1,36 (0,86; 2,14) p = 0,1856	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1835
Gorączka	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	33/787 (4,2%)	15/785 (1,9%)	2,21 (1,21; 4,03) p = 0,0100	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (26; 167) p = 0,0080
Alopecja	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	14/787 (1,8%)	14/785 (1,8%)	1,00 (0,48; 2,09) p = 0,9946	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9946
Ból stawów	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	8/787 (1,0%)	7/785 (0,9%)	1,15 (0,42; 3,14) p = 0,7916	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7915
Krwawienie z nosa	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	8/787 (1,0%)	6/785 (0,8%)	1,34 (0,47; 3,83) p = 0,5894	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5881
Ból głowy	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	8/787 (1,0%)	6/785 (0,8%)	1,34 (0,47; 3,83) p = 0,5894	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5881
Ból mięśni	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	7/787 (0,9%)	3/785 (0,4%)	2,34 (0,61; 9,01) p = 0,2169	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,2030
Gorączka neutropeniczna	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	3/787 (0,4%)	7/785 (0,9%)	0,43 (0,11; 1,66) p = 0,2197	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,2054

Biorąc pod uwagę metaanalizy, przeprowadzone z wykorzystaniem danych pochodzących z badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek TRAEs było nieco wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Zarówno w grupie PEMBRO+CTH, jak i w grupie PBO+CTH do najczęstszych poszczególnych TRAEs należały nudności, biegunka i niedokrwistość. Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami: RR = 1,05 (95% CI: 0,95; 1,15), p = 0,3365 dla nudności, RR = 1,14 (95% CI: 0,99; 1,30), p = 0,0640 dla biegunki oraz RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,29), p = 0,0585 dla niedokrwistości. Spośród pozostałych zdarzeń, wśród pacjentów leczonych pembrolizumabem z chemioterapią statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano przypadki zmniejszenia liczby neutrofilów, zespołu erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej, niedoczynności tarczycy, wysypki i świądu. Jednak, większość ocenianych zdarzeń występowała z

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

porównywalną częstością w obu grupach chorych (m.in. zmęczenie, astenia, neuropatia obwodowa, małopłytkowość czy zmniejszenie liczby leukocytów).

Przy uwzględnieniu TRAEs, dla których były dostępne wyniki tylko z pojedynczych badań, odnotowano, że w grupie PEMBRO+CTH istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały odchylenia takie jak, zwiększenie aktywności AST lub ALT oraz podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi, a także gorączka. Nie odnotowano natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania bólu mięśni lub stawów, zawrotów głowy, hipomagnezemii, bólu jamy brzusznej i innych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące najczęstszych, poszczególnych TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa: TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	466/785 (59,2%) ¹	402/787 (51,1%) ²	1,16 (1,06; 1,27) p = 0,0010	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 30) p = 0,0009
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	183/250 (73,2%)	169/244 (69,3%)	1,06 (0,94; 1,18) p = 0,3345	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3334
	Wynik metaanalizy			1,13 (1,05; 1,21), p = 0,0008 (model <i>fixed</i> , p = 0,1859, I ² = 42,9%)	0,07 (0,03; 0,11), p = 0,0007, NNH = 14 (9; 33) (model <i>fixed</i> , p = 0,3616, I ² = 0,0%)
Nudności	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	26/785 (3,3%)	29/787 (3,7%)	0,90 (0,53; 1,51) p = 0,6877	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6875
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	19/250 (7,6%)	18/244 (7,4%)	1,03 (0,55; 1,92) p = 0,9250	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9250
	Wynik metaanalizy			0,95 (0,64; 1,41), p = 0,7990 (model <i>fixed</i> , p = 0,7410, I ² = 0,0%)	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,7990 (model <i>fixed</i> , p = 0,8061, I ² = 0,0%)
Biegunka	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	46/785 (5,8%)	37/787 (4,7%)	1,25 (0,82; 1,90) p = 0,3056	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3043
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	14/244 (5,7%)	0,84 (0,39; 1,77) p = 0,6413	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6410
	Wynik metaanalizy			1,13 (0,79; 1,63), p = 0,5044 (model <i>fixed</i> , p = 0,3640, I ² = 0,0%)	0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,5040 (model <i>fixed</i> , p = 0,3633, I ² = 0,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	64/785 (8,1%)	51/787 (6,5%)	1,26 (0,88; 1,79) p = 0,2041	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2027
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	30/250 (12,0%)	35/244 (14,3%)	0,84 (0,53; 1,32) p = 0,4417	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4411
	Wynik metaanalizy			1,09 (0,82; 1,43), p = 0,5648 (model fixed, p = 0,1651, I2 = 48,1%)	0,01 (-0,02; 0,03), p = 0,5644 (model fixed, p = 0,2140, I2 = 35,2%)
Wymioty	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	35/785 (4,4%)	32/787 (4,1%)	1,10 (0,69; 1,75) p = 0,7002	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7001
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	14/244 (5,7%)	0,84 (0,39; 1,77) p = 0,6413	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6410
	Wynik metaanalizy			1,02 (0,68; 1,51), p = 0,9349 (model fixed, p = 0,5490, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9349 (model fixed, p = 0,5537, I2 = 0,0%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	55/785 (7,0%)	36/787 (4,6%)	1,53 (1,02; 2,30) p = 0,0407	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 42 (22; 796) p = 0,0388
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	8/250 (3,2%)	2/244 (0,8%)	3,90 (0,84; 18,20) p = 0,0829	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0576
	Wynik metaanalizy			1,66 (1,12; 2,45), p = 0,0115 (model fixed, p = 0,2482, I2 = 25,0%)	0,02 (0,01; 0,04), p = 0,0104, NNH = 42 (24; 176) (model fixed, p = 0,9736, I2 = 0,0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	72/785 (9,1%)	58/787 (7,4%)	1,24 (0,89; 1,73) p = 0,1957	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1944
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	34/250 (13,6%)	22/244 (9,0%)	1,51 (0,91; 2,50) p = 0,1117	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,1065
	Wynik metaanalizy			1,32 (1,00; 1,74), p = 0,0509 (model fixed, p = 0,5335, I2 = 0,0%)	0,02 (0,00; 0,05), p = 0,0495, (model fixed, p = 0,3757, I2 = 0,0%)
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	24/785 (3,0%)	14/787 (1,8%)	1,72 (0,90; 3,30) p = 0,1034	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0987
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	12/250 (4,8%)	8/244 (3,3%)	1,46 (0,61; 3,52) p = 0,3943	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3897
	Wynik metaanalizy			1,63 (0,96; 2,74), p = 0,0686 (model fixed, p = 0,7736, I2 = 0,0%)	0,01 (0,00; 0,03), p = 0,0653 (model fixed, p = 0,8976, I2 = 0,0%)
Spadek apetytu	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	15/785 (1,9%)	14/787 (1,8%)	1,07 (0,52; 2,21) p = 0,8459	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8459

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	11/250 (4,4%)	17/244 (7,0%)	0,63 (0,30; 1,32) p = 0,2220	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2178
	Wynik metaanalizy			0,83 (0,50; 1,38), p = 0,4750 (model fixed, p = 0,3130, I2 = 1,8%)	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,4743 (model fixed, p = 0,1708, I2 = 46,7%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	27/785 (3,4%)	32/787 (4,1%)	0,85 (0,51; 1,40) p = 0,5139	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5133
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	19/250 (7,6%)	14/244 (5,7%)	1,32 (0,68; 2,58) p = 0,4091	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4061
Zmęczenie	Wynik metaanalizy			0,99 (0,67; 1,48), p = 0,9722 (model fixed, p = 0,2928, I2 = 9,7%)	0,00 (-0,02; 0,02), p = 0,9722 (model fixed, p = 0,2945, I2 = 9,0%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	10/785 (1,3%)	25/787 (3,2%)	0,40 (0,19; 0,83) p = 0,0137	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 53 (30; 224) p = 0,0104
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	4/250 (1,6%)	2/244 (0,8%)	1,95 (0,36; 10,56) p = 0,4374	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4265
	Wynik metaanalizy			0,73 (0,16; 3,29), p = 0,6832 (model random , p = 0,0914, I2 = 64,9%)	-0,01 (-0,03; 0,02), p = 0,6473 (model random , p = 0,0243, I2 = 80,3%)
Neuropatia obwodowa	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	55/785 (7%)	60/787 (7,6%)	0,92 (0,65; 1,31) p = 0,6384	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6382
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	63/250 (25,2%)	68/244 (27,9%)	0,90 (0,67; 1,21) p = 0,5020	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,5017
	Wynik metaanalizy			0,91 (0,73; 1,14), p = 0,4219 (model fixed, p = 0,9445, I2 = 0,0%)	-0,01 (-0,04; 0,02), p = 0,4216 (model fixed, p = 0,5878, I2 = 0,0%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	22/785 (2,8%)	8/787 (1,0%)	2,76 (1,23; 6,16) p = 0,0133	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 56 (32; 230) p = 0,0095
Neutropenia	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	3/250 (1,2%)	0/244 (0,0%)	6,83 (0,35; 131,59) p = 0,2029	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1309
	Wynik metaanalizy			3,00 (1,39; 6,49), p = 0,0053 (model fixed, p = 0,5599, I2 = 0,0%)	0,02 (0,01; 0,03), p = 0,0032, NNH = 61 (37; 182) (model fixed, p = 0,5505, I2 = 0,0%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
	Obwodowa neuropatia czuciowa				
Obwodowa neuropatia czuciowa	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	22/785 (2,8%)	8/787 (1,0%)	2,76 (1,23; 6,16) p = 0,0133	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 56 (32; 230) p = 0,0095
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	3/250 (1,2%)	0/244 (0,0%)	6,83 (0,35; 131,59) p = 0,2029	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1309
	Wynik metaanalizy			3,00 (1,39; 6,49), p = 0,0053 (model fixed, p = 0,5599, I2 = 0,0%)	0,02 (0,01; 0,03), p = 0,0032, NNH = 61 (37; 182) (model fixed, p = 0,5505, I2 = 0,0%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Niedoczynność tarzycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	3/250 (1,2%)	0/244 (0,0%)	6,83 (0,35; 131,59) p = 0,2029	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1309
	Wynik metaanalizy			3,00 (1,39; 6,49), p = 0,0053 (model fixed, p = 0,5599, I2 = 0,0%)	0,02 (0,01; 0,03), p = 0,0032, NNH = 61 (37; 182) (model fixed, p = 0,5505, I2 = 0,0%)
	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0,0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	0/244 (0,0%)	2,93 (0,12; 71,53) p = 0,5099	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wynik metaanalizy			2,97 (0,31; 28,46), p = 0,3457 (model fixed, p = 0,9908, I2 = 0,0%)	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,3179 (model fixed, p = 0,6059, I2 = 0,0%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	12/785 (1,5%)	9/787 (1,1%)	1,34 (0,57; 3,15) p = 0,5076	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5061
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	7/250 (2,8%)	10/244 (4,1%)	0,68 (0,26; 1,77) p = 0,4317	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4294
	Wynik metaanalizy			0,99 (0,53; 1,86), p = 0,9765 (model fixed, p = 0,3041, I2 = 5,3%)	0,00 (-0,01; 0,01), p = 0,9765 (model fixed, p = 0,2963, I2 = 8,3%)
Astenia	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	13/785 (1,7%)	16/787 (2%)	0,81 (0,39; 1,68) p = 0,5793	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5785
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	9/250 (3,6%)	10/244 (4,1%)	0,88 (0,36; 2,12) p = 0,7735	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7735
	Wynik metaanalizy			0,84 (0,48; 1,47), p = 0,5401 (model fixed, p = 0,8970, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,5396 (model fixed, p = 0,9455, I2 = 0,0%)
Małopłytkowość	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	12/785 (1,5%)	18/787 (2,3%)	0,67 (0,32; 1,38) p = 0,2752	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2715
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	7/250 (2,8%)	6/244 (2,5%)	1,14 (0,39; 3,34) p = 0,8130	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8127
	Wynik metaanalizy			0,79 (0,43; 1,43), p = 0,4312 (model fixed, p = 0,4207, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,02; 0,01), p = 0,4297 (model fixed, p = 0,4870, I2 = 0,0%)
Zapalenie błony śluzowej	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	6/785 (0,8%)	8/787 (1,0%)	0,75 (0,26; 2,16) p = 0,5959	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5945
	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	11/250 (4,4%)	15/244 (6,1%)	0,72 (0,34; 1,53) p = 0,3870	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3850
	Wynik metaanalizy			0,73 (0,39; 1,35), p = 0,3124 (model fixed, p = 0,9406, I2 = 0,0%)	-0,01 (-0,02; 0,01), p = 0,3104 (model fixed, p = 0,3457, I2 = 0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	6/785 (0,8%)	0/787 (0,0%)	13,03 (0,74; 230,96) p = 0,0800	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0226
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	11/250 (4,4%)	9/244 (3,7%)	1,19 (0,50; 2,83) p = 0,6888	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6880

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Wynik metaanalizy			1,81 (0,83; 3,93), p = 0,1348 (model <i>fixed</i> , p = 0,1000, I ² = 63,0%)	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,1286 (model <i>fixed</i> , p = 0,9649, I ² = 0,0%)
Wysypka	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	5/785 (0,6%)	1/787 (0,1%)	5,01 (0,59; 42,81) p = 0,1407	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1012
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	0/244 (0,0%)	2,93 (0,12; 71,53) p = 0,5099	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wynik metaanalizy			4,31 (0,73; 25,37), p = 0,1060 (model <i>fixed</i> , p = 0,7838, I ² = 0,0%)	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,0763 (model <i>fixed</i> , p = 0,8648, I ² = 0,0%)
Hipokaliemia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	26/785 (3,3%)	18/787 (2,3%)	1,45 (0,80; 2,62) p = 0,2209	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2179
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	4/250 (1,6%)	10/244 (4,1%)	0,39 (0,12; 1,23) p = 0,1077	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0951
	Wynik metaanalizy			0,83 (0,23; 2,95), p = 0,7700 (model <i>random</i> p = 0,0461, I ² = 74,9%)	-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,7674 (model <i>random</i> p = 0,0396, I ² = 76,4%)
Leukopenia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	4/785 (0,5%)	1/787 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80) p = 0,2137	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1782
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	6/250 (2,4%)	1/244 (0,4%)	5,86 (0,71; 48,28) p = 0,1006	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0582
	Wynik metaanalizy			4,94 (1,09; 22,48), p = 0,0389 (model <i>fixed</i> , p = 0,8068, I ² = 0,0%)	0,01 (0,00; 0,01), p = 0,0207, NNH = 131 (71; 853) (model <i>fixed</i> , p = 0,0743, I ² = 68,6%)
Zwiększenie aktywności AST	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	11/785 (1,4%)	8/787 (1,0%)	1,38 (0,56; 3,41) p = 0,4871	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4852
Zwiększenie aktywności ALT	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	13/785 (1,7%)	7/787 (0,9%)	1,86 (0,75; 4,64) p = 0,1823	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1750
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	9/785 (1,1%)	3/787 (0,4%)	3,01 (0,82; 11,07) p = 0,0976	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0812
Podwyższenia stężenia kreatyniny w krwi	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	1/244 (0,4%)	0,33 (0,01; 7,95) p = 0,4911	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4739
Hipomagnezemia	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	8/250 (3,2%)	8/244 (3,3%)	0,98 (0,37; 2,56) p = 0,9606	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9606
Zaparcia	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Spadek masy ciała	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	2/250 (0,8%)	1/244 (0,4%)	1,95 (0,18; 21,39) p = 0,5840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5752
Zaburzenia smaku (dysgeuzja)	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-	-
Świąd	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-	-
Alopecja	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-	-
Szumy uszne	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	1/244 (0,4%)	0,33 (0,01; 7,95) p = 0,4911	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4739
Suchość skóry	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-	-
Zawroty głowy	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	1/244 (0,4%)	0,98 (0,06; 15,52) p = 0,9863	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9863
Odwodnienie	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	7/250 (2,8%)	6/244 (2,5%)	1,14 (0,39; 3,34) p = 0,8130	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,8127
Hiperpigmentacja skóry	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0,0%)	0/244 (0,0%)	-	-
Zapalenie okrężnicy	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	16/785 (2,0%)	4/787 (0,5%)	4,01 (1,35; 11,94) p = 0,0126	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 66 (38; 237) p = 0,0067
Hiponatremia	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	13/785 (1,7%)	9/787 (1,1%)	1,45 (0,62; 3,37) p = 0,3899	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3871
Zmniejszenie liczby limfocytów	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	10/785 (1,3%)	2/787 (0,3%)	5,01 (1,10; 22,80) p = 0,0370	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 99 (54; 625) p = 0,0201
Nieinfekcyjne zapale- nie płuc (pneumonitis)	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	7/785 (0,9%)	2/787 (0,3%)	3,51 (0,73; 16,84) p = 0,1167	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0938
Ostre uszkodzenie ne- rek	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	5/785 (0,6%)	5/787 (0,6%)	1,00 (0,29; 3,45) p = 0,9968	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9968
Nadciśnienie	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	5/785 (0,6%)	3/787 (0,4%)	1,67 (0,40; 6,97) p = 0,4810	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4762
Wysypka plamisto- grudkowa	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	5/785 (0,6%)	0/787 (0,0%)	11,03 (0,61; 199,10) p = 0,1039	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0403
Zapalenie płuc wywo- łane przez drobnou- stroje chorobotwórcze (pneumonia)	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	4/785 (0,5%)	1/787 (0,1%)	4,01 (0,45; 35,80) p = 0,2137	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1782

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- 1 w tym: u 405 chorych odnotowano zdarzenia 3 stopnia, u 52 osób: 4 stopnia, a u 8 pacjentów: 5 stopnia. TRAEs prowadzące do zgonu to przypadki biegunki, zatoru obwodowego, nieinfekcyjnego zapalenia płuc (*pneumonitis*), krwotoku płucnego, sepsy, wstrząsu septycznego i zakrzepowej plamicy małopłytkowej;
- 2 w tym: u 352 chorych odnotowano zdarzenia 3 stopnia, u 34 osób – 4 stopnia, a u 16 pacjentów: 5 stopnia. TRAEs prowadzące do zgonu to: wstrząs septyczny (n=3), ostry zawał mięśnia sercowego (n=2), incydent naczyniowomózgowy (n=1), krwotok mózgowy (n=1), biegunka (n=1), perforacja żołądka (n=1), zaburzenia czynności wątroby (n=1), neurotoksyczność (n=1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) (n=1), zatorowość płucna (n=1), sepsa (n=1), nagły zgon (n=1), urosepsa (n=1).

Biorąc pod uwagę metaanalizy, przeprowadzone z wykorzystaniem danych z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 1,13 (95% CI: 1,05; 1,21), p = 0,0008, NNH = 14. Jednak przy uwzględnieniu częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, w większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, a odsetki pacjentów ze zdarzeniem wynosiły od kilku do kilkunastu procent. Jedyne istotne statystycznie różnice dotyczyły zmniejszenia liczby płytek krwi, leukopenii i obwodowej neuropatii czuciowej. Natomiast, ryzyko występowania zaburzeń przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka) i innych zaburzeń hematologicznych (niedokrwistość, neutropenia, zmniejszenie liczby leukocytów), a także astenii czy zmęczenia, było porównywalne w obu grupach (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH).

Przy uwzględnieniu zdarzeń, dla których dostępne były tylko wyniki pojedynczych badań, zaobserwowano ponadto, że w grupie badanej ryzyko występowania zapalenia okrężnicy i zmniejszenia liczby limfocytów było znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej, a ryzyko zwiększenia aktywności ALT lub AST, podwyższenia stężenia kreatyniny we krwi, spadku masy ciała albo wystąpienia zawrotów głowy było porównywalne w obu grupach chorych.

5.5.4 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje dotyczące poszczególnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z wlewem (lista poszukiwanych AEs została przygotowana przez sponsora), odnotowanych wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, w badaniach *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. Poniżej przedstawiono zdarzenia raportowane niezależnie od związku ze stosowanym leczeniem.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa: AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem, bez względu na stopień nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).

Zdarzenie niepożądane ¹	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne AEs o podłożu immunologicznym	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	213/785 (27,1%)	73/787 (9,3%)	2,93 (2,29; 3,74) p < 0,0001	0,18 (0,14; 0,22) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	60/250 (24%)	19/244 (8%)	3,08 (1,90; 5,01) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,22) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
	Wynik metaanalizy			2,96 (2,37; 3,69), p < 0,0001 (model fixed, p = 0,8507, I2 = 0,0%)	0,17 (0,14; 0,21), p < 0,0001, NNH = 6 (5; 8) (model fixed, p = 0,6579, I2 = 0,0%)
AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	27/785 (3%)	6/787 (1%)	4,51 (1,87; 10,87) p = 0,0008	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 38 (25; 80) p = 0,0002
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	11/250 (4,4%),	2/244 (0,8%),	5,37 (1,20; 23,97) p = 0,0277	0,04 (0,01; 0,06) NNH = 28 (16; 126) p = 0,0117
	Wynik metaanalizy			4,73 (2,22; 10,09), p = 0,0001 (model fixed, p = 0,8443, I2 = 0,0%)	0,03 (0,02; 0,04), p = 0,0000, NNH = 35 (25; 62) (model fixed, p = 0,5691, I2 = 0,0%)
AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (<1%)	1/787 (<1%)	1,00 (0,06; 16,00) p = 0,9986	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9986
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	1/244 (0,4%)	0,98 (0,06; 15,52) p = 0,9863	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9863
	Wynik metaanalizy			0,99 (0,14; 7,00), p = 0,9913 (model fixed, p = 0,9893, I2 = 0,0%)	0,00 (0,00; 0,00), p = 0,9913 (model fixed, p = 0,9847, I2 = 0,0%)
Niedoczynność terapeutyczna	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	120/785 (15,3%)	34/787 (4,3%)	3,54 (2,45; 5,11) p < 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) NNH = 10 (8; 13) p < 0,0001
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	29/250 (12%)	10/244 (4%)	2,83 (1,41; 5,68) p = 0,0034	0,08 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 36) p = 0,0017
	Wynik metaanalizy			3,38 (2,44; 4,67), p < 0,0001 (model fixed, p = 0,5786, I2 = 0,0%)	0,10 (0,08; 0,13), p < 0,0001, NNH = 10 (8; 14) (model fixed, p = 0,2158, I2 = 34,7%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nadczynność tarczycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	44/785 (5,6%)	13/787 (1,7%)	3,39 (1,84; 6,25) p < 0,0001	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 26 (18; 48) p < 0,0001
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	11/250 (4%)	0/244 (0%)	22,45 (1,33; 378,89) p = 0,0309	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 58) p = 0,0011
	Wynik metaanalizy			4,11 (2,28; 7,40), p < 0,0001 (model fixed, p = 0,1841, I ² = 43,3%)	0,04 (0,03; 0,06), p < 0,0001, NNH = 25 (18; 40) (model fixed, p = 0,7824, I ² = 0,0%)
Zapalenie okrężnicy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	26/785 (3,3%)	14/787 (1,8%)	1,86 (0,98; 3,54) p = 0,0578	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0534
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	9/250 (4%)	1/244 (0,4%)	8,78 (1,12; 68,81) p = 0,0385	0,03 (0,01; 0,06) NNH = 32 (18; 135) p = 0,0105
	Wynik metaanalizy			2,33 (1,28; 4,24), p = 0,0057 (model fixed, p = 0,1508, I ² = 51,6%)	0,02 (0,01; 0,03), p = 0,0042, NNH = 52 (31; 165) (model fixed, p = 0,2596, I ² = 21,3%)
Nieinfekcyjne zapalenie płuc (pneumonitis)	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	25/785 (3,2%)	7/787 (0,9%)	3,58 (1,56; 8,23) p = 0,0027	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 44 (28; 111) p = 0,0012
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	8/250 (3%)	1/244 (0,4%)	7,81 (0,98; 61,96) p = 0,0518	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 36 (20; 215) p = 0,0186
	Wynik metaanalizy			4,12 (1,91; 8,87), p = 0,0003 (model fixed, p = 0,4908, I ² = 0,0%)	0,02 (0,01; 0,04), p = 0,0001, NNH = 42 (28; 83) (model fixed, p = 0,7199, I ² = 0,0%)
Zapalenie tarczycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	9/785 (1,1%)	1/787 (0,1%)	9,02 (1,15; 71,05) p = 0,0367	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 99 (56; 427) p = 0,0109
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	2/250 (1%)	0/244 (0%)	4,88 (0,24; 101,14) p = 0,3054	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2462
	Wynik metaanalizy			7,63 (1,40; 41,68), p = 0,0190 (model fixed, p = 0,7415, I ² = 0,0%)	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,0053, NNH = 104 (61; 349) (model fixed, p = 0,7832, I ² = 0,0%)
Niewydolność kory nadnerczy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	10/785 (1,3%)	1/787 (0,1%)	10,03 (1,29; 78,13) p = 0,0278	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 88 (51; 309) p = 0,0063

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	2/250 (1%)	1/244 (0,4%)	1,95 (0,18; 21,39) p = 0,5840	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5752
	Wynik metaanalizy			5,96 (1,34; 26,49), p = 0,0190 (model <i>fixed</i> , p = 0,2983, I2 = 7,6%)	0,01 (0,00; 0,02), p = 0,0073, NNH = 104 (60; 385) (model <i>fixed</i> , p = 0,3511, I2 = 0,0%)
Zapalenie wątroby	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	9/785 (1,1%)	4/787 (0,5%)	2,26 (0,70; 7,29) p = 0,1743	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1623
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	1/244 (0,4%)	0,98 (0,06; 15,52) p = 0,9863	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9863
	Wynik metaanalizy			2,00 (0,69; 5,82), p = 0,2048 (model <i>fixed</i> , p = 0,5847, I2 = 0,0%)	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,1956 (model <i>fixed</i> , p = 0,3539, I2 = 0,0%)
Poważne reakcje skórne	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	16/785 (2%)	1/787 (0,1%)	16,04 (2,13; 120,66) p = 0,0070	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 53 (35; 113) p = 0,0002
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	4/250 (2%)	1/244 (0,4%)	3,90 (0,44; 34,68) p = 0,2216	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1825
	Wynik metaanalizy			9,93 (2,33; 42,26), p = 0,0019 (model <i>fixed</i> , p = 0,3378, I2 = 0,0%)	0,02 (0,01; 0,03), p = 0,0001, NNH = 58 (39; 117) (model <i>fixed</i> , p = 0,4851, I2 = 0,0%)
Zapalenie przysadki mózgowej	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	3/785 (0,4%)	0/787 (0%)	7,02 (0,36; 135,64) p = 0,1972	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1322
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	0/244 (0%)	2,93 (0,12; 71,53) p = 0,5099	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wynik metaanalizy			4,96 (0,58; 42,25), p = 0,1429 (model <i>fixed</i> , p = 0,6917, I2 = 0,0%)	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,1020 (model <i>fixed</i> , p = 0,9766, I2 = 0,0%)
Zapalenie mięśni	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0%)	0/244 (0%)	-	-
Zapalenie nerek	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	4/785 (0,5%)	0/787 (0%)	9,02 (0,49; 167,31) p = 0,1398	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0724
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	1/250 (0,4%)	0/244 (0%)	2,93 (0,12; 71,53) p = 0,5099	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4794
	Wynik metaanalizy			5,96 (0,72; 49,20), p = 0,0977	0,00 (0,00; 0,01), p = 0,0582

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,6051, I2 = 0,0%)	RD (95% CI)* (model <i>fixed</i> , p = 0,8619, I2 = 0,0%)
Zapalenie trzustki	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	3/785 (0,4%)	3/787 (0,4%)	1,00 (0,20; 4,95) p = 0,9975	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9975
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0%)	1/244 (0,4%)	0,33 (0,01; 7,95) p = 0,4911	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4739
	Wynik metaanalizy			0,77 (0,19; 3,12), p = 0,7195 (model <i>fixed</i> , p = 0,5359, I2 = 0,0%)	0,00 (-0,01; 0,00), p = 0,7223 (model <i>fixed</i> , p = 0,5281, I2 = 0,0%)
Cukrzyca typu 1	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	5/785 (0,6%)	1/787 (0,1%)	5,01 (0,59; 42,81) p = 0,1407	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1012
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	2/250 (1%)	0/244 (0%)	4,88 (0,24; 101,14) p = 0,3054	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2462
	Wynik metaanalizy			4,97 (0,86; 28,61), p = 0,0727 (model <i>fixed</i> , p = 0,9887, I2 = 0,0%)	0,01 (0,00; 0,01), p = 0,0449, (model <i>fixed</i> , p = 0,6965, I2 = 0,0%)
Zapalenie naczyń	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	2/785 (0,3%)	1/787 (0,1%)	2,01 (0,18; 22,07) p = 0,5697	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5620
Niedoczynność przy- tarczyc	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie błony naczyniowej oka	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zespół miasteniczny	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie mięśnia sercowego	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	0/785 (0%)	1/787 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4789
Zapalenie mózgu	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	0/250 (0%)	0/244 (0%)	-	-
Reakcje związane z wlewem	KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023)	44/785 (5,6%)	37/787 (4,7%)	1,19 (0,78; 1,83) p = 0,4184	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4177
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	2/250 (1%)	3/244 (1%)	0,65 (0,11; 3,86) p = 0,6362	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6343
	Wynik metaanalizy			1,15 (0,76; 1,74), p = 0,5045 (model <i>fixed</i> , p = 0,5167, I2 = 0,0%)	0,01 (-0,01; 0,02), p = 0,5040 (model <i>fixed</i> , p = 0,2463, I2 = 25,6%)

¹ zdarzenia raportowane niezależnie od związku ze stosowanym leczeniem.

Zgodnie z oczekiwaniami, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, występowały istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR = 2,96 (95% CI: 2,37; 3,69), p < 0,0001, NNH = 6.

Przy uwzględnieniu w ocenie poszczególnych rodzajów zdarzeń odnotowano ponadto, że w grupie

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

PEMBRO+CTH znacząco częściej niż w grupie kontrolnej występowały zaburzenia czynności tarczycy, zapalenie okrężnicy, nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*), zapalenie tarczycy, niewydolność kory nadnerczy i poważne reakcje skórne. Natomiast, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki czy cukrzyca typu 1 występowały z podobną częstością w obu grupach chorych.

Ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH); RR = 1,15 (95% CI: 0,76; 1,74).

W kolejnej tabeli zebrano dostępne dane odnośnie występowania AEs o podłożu immunologicznym, ≥ 3 stopnia nasilenia.

Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa: AEs o podłożu immunologicznym, ≥ 3 stopnia nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a).

Zdarzenie niepożą- dane ¹	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH n/N (%)	PBO+CTH n/N (%)	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
				RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Dowolne	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	62/785 (7,9%)	13/787 (1,7%)	4,78 (2,65; 8,62) p < 0,0001	0,06 (0,04; 0,08) NNH = 17 (13; 25) p < 0,0001
	KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	14/250 (5,6%)	4/244 (1,6%)	3,42 (1,14; 10,23) p = 0,0282	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 26 (14; 144) p = 0,0174
	Wynik metaanalizy			4,46 (2,65; 7,49), p < 0,0001 (model <i>fixed</i> , p = 0,5965, I ² = 0,0%)	0,06 (0,04; 0,07), p = 0,0000, NNH = 18 (14; 26) (model <i>fixed</i> , p = 0,2447, I ² = 26,1%)
Niedoczynność tarczycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Nadczynność tarczycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	0/785 (0%)	0/787 (0%)	-	-
Zapalenie okrężnicy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	19/785 (2,4%)	4/787 (0,5%)	4,76 (1,63; 13,93) p = 0,0044	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 53 (33; 138) p = 0,0016
Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	10/785 (1,3%)	3/787 (0,4%)	3,34 (0,92; 12,10) p = 0,0660	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0506
Zapalenie tarczycy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	0/785 (0%)	0/787 (0%)	-	-
Niewydolność kory nadnerczy	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	4/785 (0,5%)	0/787 (0%)	9,02 (0,49; 167,31) p = 0,1398	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0724
Zapalenie wątroby	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	3/785 (0,4%)	3/787 (0,4%)	1,00 (0,20; 4,95) p = 0,9975	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9975

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zdarzenie niepożądane ¹	Badanie (źródło)	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poważne reakcje skórne	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	12/785 (1,5%)	1/787 (0,1%)	12,03 (1,57; 92,30) p = 0,0167	0,01 (0,01; 0,02) NNH = 72 (44; 197) p = 0,0021
Niedoczynność przy-sadki	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie naczyń	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Niedoczynność przy-tarczyc	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	0/785 (0%)	0/787 (0%)	-	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	0/785 (0%)	0/787 (0%)	-	-
Zapalenie mięśni	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zespół miasteniczny	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	1/785 (0,1%)	0/787 (0%)	3,01 (0,12; 73,72) p = 0,4999	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie mięśnia sercowego	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	0/785 (0%)	1/787 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,19) p = 0,5019	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4789
Zapalenie nerek	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	4/785 (0,5%)	0/787 (0%)	9,02 (0,49; 167,31) p = 0,1398	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0724
Zapalenie trzustki	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	3/785 (0,4%)	1/787 (0,1%)	3,01 (0,31; 28,85) p = 0,3398	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3156
Cukrzyca typu 1	KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	5/785 (0,6%)	0/787 (0%)	11,03 (0,61; 199,10) p = 0,1039	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,0403

1 zdarzenia raportowane niezależnie od związku ze stosowanym leczeniem.

Ryzyko występowania dowolnych AEs o podłożu immunologicznym, ≥ 3 stopnia nasilenia było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 4,46 (95% CI: 2,65; 7,49), p < 0,0001, NNH = 18. Natomiast, przy uwzględnieniu poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych, istotne statystycznie różnice dotyczyły jedynie występowania zapalenia okrężnicy i poważnych reakcji skórnych. Częstość występowania pozostałych AEs nie różniła się znacząco pomiędzy grupami, a odsetki pacjentów ze zdarzeniem były niskie zarówno w grupie PEMBRO+CTH, jak i w grupie kontrolnej.

6 Badanie bez randomizacji KEYNOTE-059 – PEMBRO + CTH

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie KEYNOTE-059 (NCT02335411) to prospektywne, międzynarodowe badanie kliniczne bez randomizacji oceniające terapię pembrolizumabem w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią (CTH) u chorych na raka żołądka (GC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ). Badanie składało się z 3 kohort: 1 – oceniającej monoterapię pembrolizumabem u chorych po ≥ 2 wcześniejszych liniach terapii, 2 – oceniającej terapię skojarzoną pembrolizumabem + CTH u chorych w 1 linii leczenia i 3 – oceniającej monoterapię pembrolizumabem u chorych w 1 linii leczenia. Do kohort 1 i 2 włączano pacjentów niezależnie od statusu ekspresji PD-L1, natomiast do kohorty 3 – włączano tylko chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$. W niniejszym raporcie uwzględniono tylko wyniki kohorty 2 – dla podgrupy pacjentów ze statusem PD-L1 CPS ≥ 1 .

Kohorta 2 oceniała 25 chorych, w tym 16 (64,0%) z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Badanie KEYNOTE-059 prowadzone było w 57 ośrodkach w 17 krajach, w tym dane dla kohorty 2 pochodziły z 10 ośrodków w Korei Płd., Japonii, Izraelu, USA i Francji. Badanie finansowane było przez Merck Sharp i Dohme Corp., spółka zależna Merck & Co.

Informacje o metodyce badania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 53. Charakterystyka metodyki badania KEYNOTE-059.

Badanie	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
KEYNOTE-059; NCT02335411	IID / 7/8*	mediana FU 14 mies.	Tak	N=25	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	10 ośrodków w Korei Płd., Japonii, Izraelu, USA, Francji	Merck Sharp & Dohme Corp., spółka zależna Merck & Co.

* nie przydzielono punktu za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania.

Głównym punktem końcowym badania KEYNOTE-059 była ocena bezpieczeństwa. Ocena skuteczności stanowiła dodatkowy punkt końcowy. W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v.1.1 (ocena centralna) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS). Analiza bezpieczeństwa i skuteczności prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wielkość próby dla kohorty 2 oszacowano na podstawie doświadczenia klinicznego. Zaplanowano włączenie około 18 pacjentów, aby zapewnić dwustronny 95% przedział ufności (CI) dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs).

Tabela 54. Źródła danych prezentujące wyniki badania KEYNOTE-059.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
KEYNOTE-059	Publikacja <i>Bang 2019</i>	DCO: 21.04.2017, mediana FU 13,8 mies. (zakres: 1,8-24,1)	Główna publikacja – wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
	Doniesienie <i>Bang 2017</i>	DCO: 19.10.2016, mediana FU 12,2 mies. (zakres: 1,8-19,6)	Wyniki z krótszego FU
	Doniesienie <i>Wainberg 2017</i>	DCO: 21.04.2017, mediana FU 14 mies. (zakres: 2-24)	Wyniki z FU jak w publikacji <i>Bang 2019</i> – brak dodatkowych danych
	Doniesienie <i>Wainberg 2019</i>	DCO: 08.08.2018, mediana FU 14 mies. (zakres: 2-40)	Wyniki uaktualnione z dłuższego FU

Główne wyniki pochodzą z publikacji pełnotekstowej, o medianie okresu obserwacji wynoszącej 13,8 miesięcy (DCO: 21.04.2017 r.). dodatkowo uwzględniono uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji (DCO: 08.08.2018 r.) zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym *Wainberg 2019*. W raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki dla chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (populacja docelowa raportu).

Do badania włączono 25 chorych. W momencie odcięcia danych do analizy 21 kwietnia 2017 r. 88% pacjentów zakończyło leczenie (głównie z powodu progresji radiologicznej: 12, 48% i klinicznej: 6, 24%), a 3 pacjentów (12%) kontynuowało terapię. Informacje o przebiegu chorych w badaniu KEYNOTE-059 zawiera poniższa tabela.

Tabela 55. Przebieg pacjentów w badaniu KEYNOTE-059.

PEMBRO + CTH	
Włączenie, kohorta 2	N=25
Zakończenie leczenia, DCO: 19.10.2016	21 (84%)
– Radiologiczna PD	16 (64%)
Zakończenie leczenia, DCO: 21.04.2017	22 (88,0%)
– Radiologiczna PD	12 (48,0%)
– Kliniczna PD	6 (24,0%)
– Decyzja badacza	3 (12,0%)
– Zgon	1 (4,0%)
Kontynuacja leczenia, DCO: 21.04.2017	3 (12,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *KEYNOTE-059* włączano chorych w okresie od 02.03.2015 do 14.12.2015 r. Do badania kwalifikowano dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów z nawracającym lub przerzutowym, zaawansowanym rakiem żołądka (GC) lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie. Nowotwór musiał mieć ujemny status HER2.

Wymagano obecności choroby mierzalnej wg oceny RECIST v.1.1 w ocenie centralnej.

Chorzy musieli być w dobrym stanie sprawności – 0 lub 1 wg ECOG, a ich oczekiwana długość życia musiała wynosić przynajmniej 3 miesiące. Wymagano prawidłowej czynności narządów wewnętrznych.

Pacjenci musieli dostarczyć nową lub archiwalną tkankę guza do analizy PD-L1.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji do badania *KEYNOTE-059*.

Tabela 56. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *KEYNOTE-059*.

PEMBRO + CTH
Kryteria włączenia
- Chorych włączano w okresie od 02.03.2015 do 14.12.2015 r. - Wcześniej nieleczony nawracający lub przerzutowy, zaawansowany rak żołądka (GC), rak połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), potwierdzony histologicznie lub cytologicznie. - Brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby zaawansowanej. - Wiek ≥ 18 lat. - Choroba mierzalna wg RECIST v.1.1 w ocenie centralnej. - Status HER2-ujemny. - Status ECOG 0-1. - Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące. - Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych. - Kohorta 2: pacjenci musieli dostarczyć nową lub archiwalną tkankę guza do analizy PD-L1. Dodatni status PD-L1 zdefiniowano jako CPS ≥ 1, gdzie CPS to liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórek guza, limfocytów i makrofagów) podzielona przez całkowitą liczbę komórek guza pomnożona przez 100.
Kryteria wykluczenia
- Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat. - Niedobór odporności. - Przyjmowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub innych leków immunosupresyjnych w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania. - Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - Aktywne, nieinfekcyjne zapalenia płuc w wywiadzie. - Aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

PEMBRO + CTH

- Wcześniejsze leczenie lekami ukierunkowanymi na PD-1, PD-L1 lub PD-L2.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu uczestniczyło 25 chorych o medianie wieku 64 lat. Spośród włączeni populacji mężczyźni stanowili 64%. Około 2/3 włączonej populacji stanowili chorzy rasy azjatyckiej, a 32% było rasy białej. 60% pacjentów miało bardzo dobry status sprawności – 0 wg ECOG, a pozostali (40%) – 1.

Obecność przerzutów odległych – stadium M1, stwierdzono u 96% włączonych pacjentów, 20% chorych było po operacji raka żołądka. W ocenie typu histologicznego wg WHO, 88% pacjentów miało gruczolakoraka cewkowego, a 8% raka pierścieniowatokomórkowego.

Żaden pacjent w kohorcie 2 nie miał guzów o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej.

Ekspresję PD-L1 CPS ≥ 1 stwierdzono u 16 pacjentów (64,0%) i była to populacja docelowa raportu. Nie przedstawiono oddzielnej charakterystyki tej podgrupy chorych.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyjściową charakterystykę całej populacji (bez względu na status ekspresji PD-L1) włączonej do kohorty 2 badania KEYNOTE-059.

Tabela 57. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania KEYNOTE-059.

Parametr		PEMBRO + CTH N=25
Mężczyźni	n (%)	16 (64,0%)
Wiek	Mediana	64 (21–82)
Rasa	Azjatycka	17 (68,0%)
	Biała	8 (32,0%)
	USA	3 (12,0%)
Region	Wschodnia Azja	16 (64,0%)
	Reszta Świata	6 (24,0%)
Status ECOG	0	15 (60,0%)
	1	10 (40,0%)
Stadium przerzutowe	M0	1 (4,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Parametr		PEMBRO + CTH N=25
Typ histologiczny, klasyfikacja WHO	M1	24 (96,0%)
	Wcześniejsza operacja raka żołądka	5 (20,0%)
	Gruzołakorak cewkowy	22 (88,0%)
	Rak pierścieniowatokomórkowy	2 (8,0%)
	Rak mieszany	1 (4,0%)
	Inny rak o słabej spójności	0
Ekspresja PD-L1	CPS ≥ 1	16 (64,0%)
	CPS < 1	8 (32,0%)
	Nieznany	1 (4,0%)

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy w badaniu *KEYNOTE-059* w ramach kohorty 2 otrzymywali terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO + CTH) – cisplatyną i 5-fluorouracylem, a w Japonii – kapecytabiną. Pembrolizumab podawany był dożylnie, w dawce 200 mg w ciągłym wlewie trwającym 30 minut, każdego 1 dnia cyklu. Cisplatynę podawano w 1 dniu w ciągu pierwszych 6 cykli, w dawce 80 mg/m² pc., a 5-fluorouracyl w dniach 1-5 każdego cyklu, w dawce 800 mg/m² pc. W Japonii, zamiast 5-fluorouracylu, chorzy otrzymywali kapecytabiną, w dniach 1-14 każdego cyklu, w dawce 1000 mg/m² pc. 2× dziennie doustnie. Każdy cykl trwał 3 tygodnie. Szczegóły dotyczące interwencji stosowanych w badaniu *KEYNOTE-059* zawiera poniższa tabela.

Redukcja dawki pembrolizumabu była zabroniona. Natomiast w przypadku chemioterapii, dozwolone były maksymalnie 2 redukcje dawek poszczególnych leków. W razie konieczności 3 redukcji konieczne było zakończenie leczenia. Szczegóły dotyczące modyfikacji dawkowania przedstawiono w kolejnej tabeli.

Leczenie kontynuowano do 35 cykli (około 2 lata) lub do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby (PD), nieakceptowalnej toksyczności, całkowitej odpowiedzi lub decyzji pacjenta lub badacza o wycofaniu z badania. Pacjenci stabilni klinicznie z radiograficzną PD mogli kontynuować leczenie wg decyzji badacza do czasu potwierdzonej PD.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczołakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Pacjenci z kohorty 2, którzy zakończyli stosowanie CTH mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem, jeśli nie spełnili kryteriów zakończenia leczenia.

Mediana czasu ekspozycji na pembrolizumab wyniosła 7,1 miesiąca (zakres: 0,8-23,8), a mediana liczby podań – 10 (zakres: 2-35) [DCO: 21.04.2017 r.].

Tabela 58. Opis interwencji stosowanych w badaniu KEYNOTE-059.

PEMBRO + CTH	
Dawkowanie leków	pembrolizumab 200 mg IV, w ciągłym wlewie trwającym 30 min., w 1 dniu; cisplatyna 80 mg/m ² pc. w 1 dniu (do 6 cykli) i 5-fluorouracyl 800 mg/m ² pc. w dniach 1-5 każdego 3-tygodniowego cyklu (lub kapecytabina 1000 mg/m ² pc. 2x dziennie doustnie, w dniach 1-14 każdego cyklu w Japonii)
Modyfikacja dawkowania	- Redukcja dawki pembrolizumabu nie była dozwolona. - Dozwolone były do 2 redukcji dawek leków w ramach CTH. W razie konieczności 3 redukcji konieczne było zakończenie leczenia.
Czas leczenia	- Leczenie kontynuowano do 35 cykli (około 2 lata) lub do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby (PD), nieakceptowalnej toksyczności, całkowitej odpowiedzi lub decyzji pacjenta lub badacza o wycofaniu z badania. Pacjenci stabilni klinicznie z radiograficzną PD mogli kontynuować leczenie wg decyzji badacza do czasu potwierdzonej PD. - Pacjenci z kohorty 2, którzy zakończyli stosowanie CTH mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem, jeśli nie spełnili kryteriów zakończenia leczenia.

Tabela 59. Stopnie redukcji dawek chemioterapii; badanie KEYNOTE-059.

Lek	Dawka startowa	Dawka po 1 redukcji	Dawka po 2 redukcji	3 redukcja
Cisplatyna	80 mg/m ²	60 mg/m ²	40 mg/m ²	Zakończenie
5-fluorouracyl	800 mg/m ²	600 mg/m ²	400 mg/m ²	Zakończenie
Kapecytabina (stosowana tylko w Japonii)	1000 mg/m ² BID	750 mg/m ² BID	500 mg/m ² BID	Zakończenie

BID – 2 razy dziennie.

6.4 Skuteczność kliniczna

Główne wyniki dotyczące skuteczności pochodzą z publikacji *Bang 2019*, prezentującej wyniki z okresu obserwacji o medianie 13,8 miesięcy (zakres: 1,8-24,1; data odcięcia danych: 21.04.2017 r.). Dodatkowo uwzględniono zaktualizowane wyniki z późniejszego odcięcia danych (08.08.2018 r.), zaprezentowane w doniesieniu konferencyjnym *Wainberg 2019*.

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki oceny skuteczności u chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (wyniki podgrupy).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 60. Analiza skuteczności; PEMBRO + CTH; podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-059.

Punkt końcowy	Populacja PD-L1 CPS ≥ 1 , N = 16
Mediana FU 13,8 mies. (zakres: 1,8-24,1), DCO: 21.04.2017 [Bang 2019]	
ORR	11 (68,8%) [41,3; 89,0]
DCR	13 (81,3%) [54,4; 96,0]
Najlepsza odpowiedź na leczenie	
CR	0 (0,0%) [0,0; 20,6]
PR	11 (68,8%) [41,3; 89,0]
StD	4 (25,0%) [7,3; 52,4]
PD	1 (6,3%) [0,2; 30,2]
Nieвозможна do oceny	0 (0,0%) [0,0; 21,8]
Czas do wystąpienia odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]	2,1 (1,9-3,5)
Czas trwania odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]	4,6 (3,2-20,3)
OS, mediana (95% CI) [mies.]	11,1 (5,4; 22,3)
Mediana FU 14 mies. (zakres: 2-40), DCO: 08.08.2018 [Wainberg 2019]	
Potwierdzona ORR, n (%) [95% CI]	12 (73,3%) [45; 92]

Potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 68,8% chorych (95% CI: 41,3; 89,0) z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Kontrolę choroby (DCR), definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi całkowitej, częściowej, lub choroby stabilnej utrzymującej się przez przynajmniej 6 miesięcy, raportowano u 91,3% chorych (95% CI: 54,4; 96,0). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi na leczenie, natomiast odpowiedź częściową uzyskało 68,8% chorych (95% CI: 41,3; 89,0), a chorobę stabilną – 25,0% pacjentów (95% CI: 7,3; 52,4). Progresja choroby wystąpiła u jednego pacjenta (6,3%). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1,9-3,5), a mediana czasu trwania odpowiedzi 4,6 miesiąca (zakres: 3,2-20,3).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI: 5,4; 22,3).

W zaktualizowanej analizie w dłuższym okresie obserwacji, odsetek chorych uzyskujących ORR wyniósł 73,3% (95% CI: 45; 92).

6.5 Bezpieczeństwo

Główne wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z publikacji *Bang 2019*, prezentującej wyniki z okresu obserwacji o medianie 13,8 miesięcy (zakres: 1,8-24,1; data odcięcia danych: 21.04.2017 r.).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Wainberg 2019* przedstawiono szcążkowe dane dotyczące bezpieczeństwa z późniejszego odcięcia danych (08.08.2018 r.).

W badaniu ocena bezpieczeństwa dotyczy populacji ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); brak jest dostępnych wyników dla chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 .

Mediana czasu ekspozycji na pembrolizumab wyniosła 7,1 miesiący (zakres: 0,8-23,8), a mediana liczby podań była równa 10 (zakres: 2-35). W trakcie badania *KEYNOTE-059* wszyscy chorzy leczenie PEMBRO + CTH doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, z ang. *Treatment-Related Adverse Events*). TRAEs o nasileniu 3 stopnia raportowano u 60% chorych. Odnotowano tylko jedno (4%) TRAEs o nasileniu 4 stopnia, była to zmniejszona liczba neutrofilów. Żadne z raportowanych TRAEs nie skutkowało zgonem chorego.

W dłuższym okresie obserwacji (DCO: 08.08.2018, doniesienie *Wainberg 2019*) TRAEs o nasileniu 3-5 stopnia raportowano u 20 (80%) pacjentów, a 3 (12%) chorych zakończyło leczenie z powodu TRAEs.

Dane o TRAEs występujących u przynajmniej 10% pacjentów oraz TRAEs o nasileniu 3 stopnia występujących u przynajmniej 1 pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli (dane z publikacji *Bang 2019*).

Tabela 61. Analiza bezpieczeństwa – TRAEs bez względu na nasilenie i 3 stopnia; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie *KEYNOTE-059*; publikacja *Bang 2019*.

TRAEs wyst. u $\geq 10\%$ pacj. i TRAEs 3 stopnia wyst. u ≥ 1 pacj.	PEMBRO + CTH, N=25	
	AEs ogółem	AEs 3 stopnia
Ogółem	25 (100,0%)	15 (60,0%)
<u>Hematologiczne</u>		
Zmniejszona liczba neutrofilii	21 (84,0%)	12 (48,0%)
Niedokrwistość	5 (20,0%)	2 (8,0%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	8 (32,0%)	2 (8,0%)
Zmniejszona liczba leukocytów	4 (16,0%)	1 (4,0%)
Gorączka neutropeniczna	1 (4,0%)	1 (4,0%)
<u>Niehematologiczne</u>		
Mdłości	13 (52,0%)	1 (4,0%)
Zapalenie jamy ustnej	13 (52,0%)	5 (20,0%)
Zmniejszony apetyt	11 (44,0%)	2 (8,0%)
Zmęczenie	8 (32,0%)	2 (8,0%)
Biegunka	8 (32,0%)	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

TRAEs wyst. u $\geq 10\%$ pacj. i TRAEs 3 stopnia wyst. u ≥ 1 pacj.	PEMBRO + CTH, N=25	
	AEs ogółem	AEs 3 stopnia
Zaburzenia smaku	7 (28,0%)	0
Zaparcia	6 (24,0%)	0
Wymioty	6 (24,0%)	0
Czkawka	5 (20,0%)	0
Złe samopoczucie	5 (20,0%)	0
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	4 (16,0%)	2 (8,0%)
Łysienie	4 (16,0%)	0
Obwodowa neuropatia czuciowa	4 (16,0%)	0
Nadczynność tarczycy	4 (16,0%)	0
Wysypka grudkowo-plamkowa lub wysypka	4 (16,0%)	2 (8,0%)
Gorączka	3 (12,0%)	1 (4,0%)
Utrata masy ciała	3 (12,0%)	1 (4,0%)
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	3 (12,0%)	0
Zapalenie błon śluzowych	3 (12,0%)	0
Neuropatia obwodowa	3 (12,0%)	0
Zwiększona masa ciała	3 (12,0%)	0
Hipofosfatemia	1 (4,0%)	1 (4,0%)
Polimialgia reumatyczna	1 (4,0%)	1 (4,0%)

Wśród TRAEs związanych z chemioterapią najczęściej występowała neutropenia (u 21 chorych, 84%), u 12 chorych (48%) o nasileniu 3 stopnia, a u 4 (16%) o nasileniu 4 stopnia. Mdłości i zapalenie jamy ustnej raportowano u 13 (52%) chorych, a zmniejszony apetyt u 11 (44%). TRAEs związane z pembrolizumabem były rzadsze, najczęstsze, nadczynność tarczycy, wystąpiło u 4 (16%) pacjentów. Żadne z TRAEs związanych z pembrolizumabem nie miało nasilenia 4 stopnia. Szczegółowe wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 62. Analiza bezpieczeństwa – TRAEs związane z chemioterapią i pembrolizumabem; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja Bang 2019.

TRAEs wyst. u $\geq 10\%$ pacj.	PEMBRO + CTH, N=25		
	AEs ogółem	AEs 3 stopnia	AEs 4 stopnia
TRAEs związane z chemioterapią			
Neutropenia	21 (84,0%)	12 (48,0%)	4 (16,0%)
Mdłości	13 (52,0%)	1 (4,0%)	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

TRAEs wyst. u $\geq 10\%$ pacj.	PEMBRO + CTH, N=25		
	AEs ogółem	AEs 3 stopnia	AEs 4 stopnia
Zapalenie jamy ustnej	13 (52,0%)	4 (16,0%)	0
Zmniejszony apetyt	11 (44,0%)	2 (8,0%)	0
Biegunka	8 (32,0%)	0	0
Zmęczenie	7 (28,0%)	1 (4,0%)	0
Wymioty	6 (24,0%)	0	0
Zaburzenia smaku	6 (24,0%)	0	0
Czkawka	5 (20,0%)	0	0
Złe samopoczucie	5 (20,0%)	0	0
Zaparcia	5 (20,0%)	0	0
Niedokrwistość	5 (20,0%)	2 (8,0%)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	8 (32,0%)	2 (8,0%)	0
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (16,0%)	1 (4,0%)	0
Obwodowa neuropatia czuciowa	4 (16,0%)	0	0
Łysienie	4 (16,0%)	0	0
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	4 (16,0%)	2 (8,0%)	0
Zapalenie błon śluzowych	3 (12,0%)	0	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	3 (12,0%)	0	0
Neuropatia obwodowa	3 (12,0%)	0	0
Zmniejszona masa ciała	3 (12,0%)	1 (4,0%)	0
Zwiększona masa ciała	3 (12,0%)	0	0
TRAEs związane z pembrolizumabem			
Nadczynność tarczycy	4 (16,0%)	0	0
Zapalenie jamy ustnej	3 (12,0%)	2 (8,0%)	0
Zaburzenia smaku	3 (12,0%)	0	0
Wysypka plamisto-grudkowa	3 (12,0%)	1 (4,0%)	0

Ciężkie AEs związane z chemioterapią raportowano u 4 chorych (12%), najczęstszym było zapalenie jamy ustnej (n=3, 12%) i zmniejszony apetyt (n=2, 8%). Natomiast ciężkie AEs związane z pembrolizumabem wystąpiły u 3 chorych (12%) – najczęstsze: zapalenie jamy ustnej i wysypka plamisto-grudkowa (każde n=2, 8%). Wyniki zawiera tabela poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa – Ciężkie TRAEs związane z chemioterapią i pembrolizumabem; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja *Bang 2019*.

Ciężkie TRAEs	PEMBRO + CTH, N=25
	AEs ogółem
Ciężkie TRAEs związane z chemioterapią	
Ogółem	4 (12,0%)
Zapalenie jamy ustnej	3 (12,0%)
Zmniejszony apetyt	2 (8,0%)
Napady padaczkowe	1 (4,0%)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	1 (4,0%)
Ciężkie TRAEs związane z pembrolizumabem	
Ogółem	3 (12,0%)
Zapalenie jamy ustnej	2 (8,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	2 (8,0%)
Gorączka	1 (4,0%)
Napady padaczkowe	1 (4,0%)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	1 (4,0%)

Trzech pacjentów (12,0%) trwale zakończyło leczenie z powodu AEs związanych z chemioterapią: zapalenia jamy ustnej 3 stopnia, niedosłuchu 2 stopnia i podwyższonego stężenia kreatyniny 1 stopnia. Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu AEs związanych z pembrolizumabem. Natomiast 21 chorych (84%) czasowo przerwało leczenie z powodu AEs związanych z chemioterapią, najczęstszą przyczyną była neutropenia (n=15, 60%), a następnie zmniejszony apetyt (n=4, 16%) oraz zapalenie jamy ustnej i zmęczenie (oba n=2, 8%). Z powodu AEs związanych z pembrolizumabem leczenie czasowo przerwało 6 (24,0%) chorych. Szczegółowe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa – TRAEs prowadzące do przerwania leczenia; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja *Bang 2019*.

Ciężkie TRAEs	PEMBRO + CTH, N=25
	AEs ogółem
TRAEs prowadzące do przerwania (<i>interruption</i>) leczenia związane z chemioterapią	
Ogółem	21 (84,0%)
Neutropenia	15 (60,0%)
Zmniejszony apetyt	4 (16,0%)
Zapalenie jamy ustnej	2 (8,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Ciężkie TRAEs	PEMBRO + CTH, N=25
	AEs ogółem
Zmęczenie	2 (8,0%)
Złe samopoczucie	1 (4,0%)
Neutropenia z gorączką	1 (4,0%)
Niedokrwistość	1 (4,0%)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (4,0%)
Reakcja związana z wlewem	1 (4,0%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (4,0%)
Zmniejszona masa ciała	1 (4,0%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	1 (4,0%)
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia związane z pembrolizumabem	
Ogółem	6 (24,0%)
Neutropenia	1 (4,0%)
Zapalenie jamy ustnej	1 (4,0%)
Zapalenie jelita grubego	1 (4,0%)
Podwyższona aktywność AST	1 (4,0%)
Zapalenie mięśni	1 (4,0%)
Polimialgia reumatyczna	1 (4,0%)
Twardzina	1 (4,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	1 (4,0%)

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (bez względu na związek z leczeniem) raportowano u 12 pacjentów (48%), u 4 chorych (16%) miały nasilenie 3 stopnia (ciężkie reakcje skórne i zapalenie nerek, odpowiednio u 3 i 1 chorego). Nie stwierdzono żadnych reakcji immunologicznych ani reakcji związanych z wlewem o nasileniu 4-5 stopnia. Pięciu spośród 12 pacjentów z immunologicznymi AEs otrzymało systemowe kortykosteroidy. Najczęstszymi AEs z tej kategorii była nadczynność tarczycy (n=4, 16%), ciężkie reakcje skórne (n=3, 12%) oraz niedoczynność tarczycy (n=2, 8%). Pozostałe AEs raportowano u pojedynczych pacjentów. Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa – AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie *KEYNOTE-059*; publikacja *Bang 2019*.

AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem †	PEMBRO + CTH, N=25	
	AEs ogółem	AEs 3 stopnia *
Ogółem	12 (48,0%)	4 (16,0%)
Nadczynność tarczycy	4 (16,0%)	0
Ciężkie reakcje skórne ^	3 (12,0%)	3 (12,0%)
Niedoczynność tarczycy	2 (8,0%)	0
Zapalenie jelita grubego	1 (4,0%)	0
Reakcja związana z infuzją	1 (4,0%)	0
Zapalenie mięśni	1 (4,0%)	0
Zapalenie nerek	1 (4,0%)	1 (4,0%)
Zapalenie płuc	1 (4,0%)	0
Zapalenie tarczycy	1 (4,0%)	0

† Niezależnie od związku z leczeniem.

* Nie wystąpiły żadne reakcje immunologiczne ani reakcje związane z infuzją stopnia 4/5.

^ Obejmują wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową i erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową.

7 Pembrolizumab + chemioterapia vs niwolumab + chemioterapia – porównanie pośrednie

7.1 Metodyka porównania pośredniego, oceniane punkty końcowe i zakres analiz

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby schematy PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH, w docelowej populacji pacjentów z odpowiednią ekspresją PD-L1, wyrażoną przez wynik wskaźnika CPS (ang. *combine positive score*) na poziomie 5 lub wyższym (która jest docelową populacją dla schematu NIVO+CTH). Jedynymi zidentyfikowanymi badaniami klinicznymi z grupą kontrolną dotyczącymi pembrolizumabu były próby kliniczne KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062, gdzie grupę kontrolną stanowiła standardowa chemioterapia. Odnaleziono także jedno badanie kliniczne z randomizacją, w ramach którego oceniano schemat NIVO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, próbę CheckMate-649, więc badanie to mogło posłużyć do pośredniego porównania ze schematem PEMBRO+CTH, przez wspólny komparator, chemioterapię standardową.

Z uwagi na wskazania rejestracyjne niwolumabu, porównanie pośrednie skuteczności klinicznej względem tego leku przeprowadzono w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 . Populacja taka została wyróżniona w badaniu CheckMate-649, w związku z czym wyniki tego badania posłużyły za źródło danych w porównaniu pośrednim po stronie schematu NIVO+CTH. Po stronie schematu PEMBRO+CTH, w odnalezionych badaniach KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 nie raportowano wyników dla takiej podgrupy, ale producent leku dostarczył wyniki analizy w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 5 dla badania KEYNOTE-859 w ramach swojego wniosku do EMA, i wyniki te zostały opublikowane w dokumencie EPAR (EPAR 2023).

W związku z tym, w ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej, po stronie schematu PEMBRO+CTH wykorzystano dane raportowane dla podgrupy CPS ≥ 5 w dokumencie EPAR 2023. Z uwagi na fakt, że w ramach tej podgrupy przedstawiono wyniki oceny OS, PFS oraz ORR, tylko te punkty końcowe zostały wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim. W ramach oceny bezpieczeństwa, z uwagi na brak wyników w docelowej podgrupie chorych, oraz z uwagi na fakt, że w analizowanych badaniach wyniki bezpieczeństwa raportowano jedynie dla całych leczonych populacji, bez podziału na poszczególne podgrupy, wykorzystano dane z badań klinicznych KEYNOTE-062 oraz KEYNOTE-859 po stronie schematu PEMBRO+CTH, oraz dane z badania CheckMate-649 po stronie schematu NIVO+CTH.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono istotne kategorie zdarzeń niepożądanych: jakiekolwiek AEs związane z leczeniem (TRAEs) w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs), oraz TRAEs związane z leczeniem. Dodatkowo, uwzględniono również najczęściej występujące poszczególne zdarzenia niepożądane raportowane w poszczególnych badaniach (5 najczęstszych zdarzeń z każdej z prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim): nudności, biegunka, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, zmęczenie, wymioty, zmniejszenie liczby płytek krwi).

Z uwagi na ocenę jedynie dwóch interwencji, z jednym wspólnym komparatorem (w tym przypadku była nim chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny), porównanie pośrednie przeprowadzono przy użyciu klasycznej metody Buchera: oceniane efekty względne raportowane w badaniach wobec grupy chemioterapii (HR w przypadku oceny PFS oraz OS, RB w przypadku oceny ORR, RR w przypadku oceny bezpieczeństwa) transformowano na skalę logarytmiczną, a następnie wyznaczano różnicę pomiędzy tymi efektami, wraz z jej błędem standardowym – bo przekształceniu z powrotem do początkowej skali, tak uzyskane różnice reprezentowały względny efekt ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) wobec komparatora (NIVO+CTH). W przypadku oceny dychotomicznych punktów końcowych (ORR, bezpieczeństwo) dodatkowo analizowano również różnice ryzyka (RD) pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami – w tym przypadku obliczenia nie wymagały transformacji na skalę logarytmiczną, tylko od razu można było wyznaczyć poszukiwaną różnicę efektów. Gdy dane dla określonego punktu końcowego (w tym przypadku jedynie w ocenie bezpieczeństwa, gdzie wykorzystano dane bezpośrednio z odnalezionych publikacji) były dostępne z więcej niż jednego badania (prób *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062*), przed obliczeniami porównania pośredniego przeprowadzano metaanalizę tych danych.

W przypadku analizy skuteczności klinicznej, po stronie schematu NIVO+CTH dysponowano danymi z różnych punktów odcięcia, a co za tym idzie – z różnych okresów obserwacji (przy czym po stronie pembrolizumabu, w dokumencie EPAR przedstawiono analizę w podgrupie chorych z CSP ≥ 5 tylko w jednym okresie obserwacji o medianie 31 miesięcy [odcięcie danych 3 października 2022 r., pierwsza analiza interim]). W związku z tym, w analizie przyjęto podejście, że wykorzystane zostaną dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji badania *CheckMate-649* – założenie to nie powinno wpłynąć na prowadzone wnioskowanie, gdyż w badaniu *CheckMate-649* wyniki oceny PFS, OS oraz ORR były bardzo zbliżone (różnice w setnych częściach prezentowanych wartości ocenianych efektów) w poszczególnych raportowanych punktach czasowych (szczegóły przedstawiono w tabeli z charakterystyką badania *CheckMate-649*, zamieszczoną w załączniku do niniejszej analizy).

Zarówno dane wyjściowe, jak i wyniki metaanaliz przedstawiono w tabelach razem z wynikami prowadzonego porównania pośredniego, w osobnych rozdziałach dla każdego z ocenianych punktów końcowych.

7.2 Ocena heterogeniczności badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim

7.2.1 Metodyka

W porównaniu pośrednim ostatecznie uwzględniono 3 badania kliniczne: próby *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062* po stronie pembrolizumabu (badania porównujące schematy PEMBRO+CTH vs CTH), oraz próbę kliniczną *CheckMate-649* po stronie niwolumabu. Wszystkie trzy próby były wieloośrodkowymi (po kilkaset ośrodków w kilkudziesięciu krajach) badaniami klinicznymi z randomizacją, ale zaślepienie (podwójne) zastosowano jedynie w badaniach *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062*. Szczegóły metodyki stosowanej w tych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>KEYNOTE-859</i>	<i>superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	Do 54,8 mies.	Tak	790 vs 789	- ITT - Bezpieczeństwo	207 w 33 krajach	Merck Sharp and Dohme
<i>KEYNOTE-062</i>	<i>superiority</i>	II A / 5/5 (R2;B2;W1)	Do 54,3 mies.	Tak	257 vs 250	- ITT - Bezpieczeństwo	200 w 29 krajach	Merck Sharp and Dohme
<i>CheckMate-649</i>	<i>superiority</i>	IIA/ 3/5 (R2;B0;W1)	Do 60 mies.	Tak	789 vs 792	- ITT - Bezpieczeństwo	175 w 25 krajach	Bristol-Myers Squibb

Odnalezione badania kliniczne były stosunkowo dużymi próbami klinicznymi – w próbach *KEYNOTE-859* oraz *CheckMate-649* oceniono łącznie około 1600 pacjentów, natomiast w próbie *KEYNOTE-062* uwzględniono około 500 chorych. W każdym z badań założono hipotezę *superiority* – oceniano wyższość terapii skojarzonej nad leczeniem samą chemioterapią. Badania różniły się okresem obserwacji poszczególnych analiz, ale mediana najdłuższego raportowanego okresu obserwacji była zbliżona w każdym z nich, wynosząc od około 54 miesięcy w badaniach *KEYNOTE* do 60 miesięcy w badaniu *CheckMate-649*. W uwzględnionych badaniach analizy skuteczności klinicznej prowadzono zgodnie z populacją poddaną

randomizacji (ITT), natomiast bezpieczeństwo raportowano dla pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia. Próby *KEYNOTE* były sponsorowane przez firmę Merck Sharp and Dohme, natomiast próba *CheckMate-649* była sponsorowana przez firmę Bristol-Myers Squibb.

Głównymi punktami końcowymi ocenianych badań było przeżycie całkowite (OS), a w przypadku prób *KEYNOTE-062* oraz *CheckMate-649* przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowiło równorzędny główny punkt końcowy. W badaniach oceniano również dodatkowe punkty końcowe, w tym odpowiedź na leczenie oraz bezpieczeństwo. W każdym z badań oceniono i zapewniono odpowiednią moc statystyczną do oceny głównych punktów końcowych, przy czym w próbie klinicznej *CheckMate-649* zapewniono również odpowiednią moc statystyczną dla (z góry zaplanowanej) analizy w populacji pacjentów z wynikiem CPS 5 lub wyżej. Analiza w analogicznej populacji (która pozwalała na porównanie pośrednie ocenianych interwencji w takiej właśnie populacji) była dostępna jedynie dla badania *KEYNOTE-859* (w ramach dokumentu *EPAR 2023*), ale analiza ta stanowiła już dodatkową, eksploracyjną ocenę, w związku z czym nie oceniano mocy statystycznej takiej analizy.

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje o przepływie pacjentów w poszczególnych badaniach (dla całej ocenianej populacji, na podstawie okresu obserwacji dla głównych analiz) – przedstawiono informacje o liczbie pacjentów poddanych randomizacji, a także o chorych faktycznie otrzymujących przepisane leczenie (populacja oceny bezpieczeństwa), oraz o liczbie pacjentów, którzy zakończyli badanie przed ukończeniem zaplanowanej maksymalnej liczby cykli leczenia – w tym o odsetku osób, które zakończyły badanie w wyniku utraty z obserwacji.

Tabela 67. Podstawowe informacje o przepływie pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Kategoria oceny	Ramię badania	<i>KEYNOTE-859</i>	<i>KEYNOTE-062</i>	<i>CheckMate-649</i>
Pacjenci poddani randomizacji (ITT)	PEMBRO+CTH	790	257	-
	NIVO+CTH	-	-	789
	CTH	789	250	792
Pacjenci otrzymujący leczenie (populacja bezpieczeństwa)	PEMBRO+CTH	785 (99,4%)	251 (97,7%)	-
	NIVO+CTH	-	-	782 (99,1%)
	CTH	787 (99,7%)	244 (97,6%)	767 (96,8%)
Pacjenci przedwcześnie kończący przydzielone leczenie	PEMBRO+CTH	685 (86,7%)	226 (87,9%)	-
	NIVO+CTH	-	-	698 (88,5%)
	CTH	742 (94,0%)	237 (94,8%)	728 (91,9%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Kategoria oceny	Ramię badania	KEYNOTE-859	KEYNOTE-062	CheckMate-649
Utrata z obserwacji	PEMBRO+CTH	1 (0,1%)	0 (0%)	-
	NIVO+CTH	-	-	2 (0,3%)
	CTH	1 (0,1%)	0 (0%)	2 (0,3%)

Ogółem, badania KEYNOTE-859 oraz CheckMate-649 były zbliżone pod względem liczebności pacjentów, natomiast badanie KEYNOTE-062 było ponad 3-krotnie mniejsze. Większość pacjentów poddanych randomizacji (>97%) otrzymała przepisane leczenie i stanowili populację oceny bezpieczeństwa. W momencie odcięcia danych dla podstawowych analiz poszczególnych badań, ponad 87% pacjentów w każdym z nich zakończyło leczenie, głównie z powodu progresji choroby. Odsetek pacjentów utraconych z obserwacji był przy tym bardzo niewielki i nie przekroczył 0,3%.

Heterogeniczność analizowanych badań w kierunku różnic w ryzyku wystąpienia błędów systematycznych oceniono przy pomocy narzędzia RoB2. Wyniki oceny każdego z badań w zakresie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
KEYNOTE-859						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
KEYNOTE-062						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
CheckMate-649						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące wyniki	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

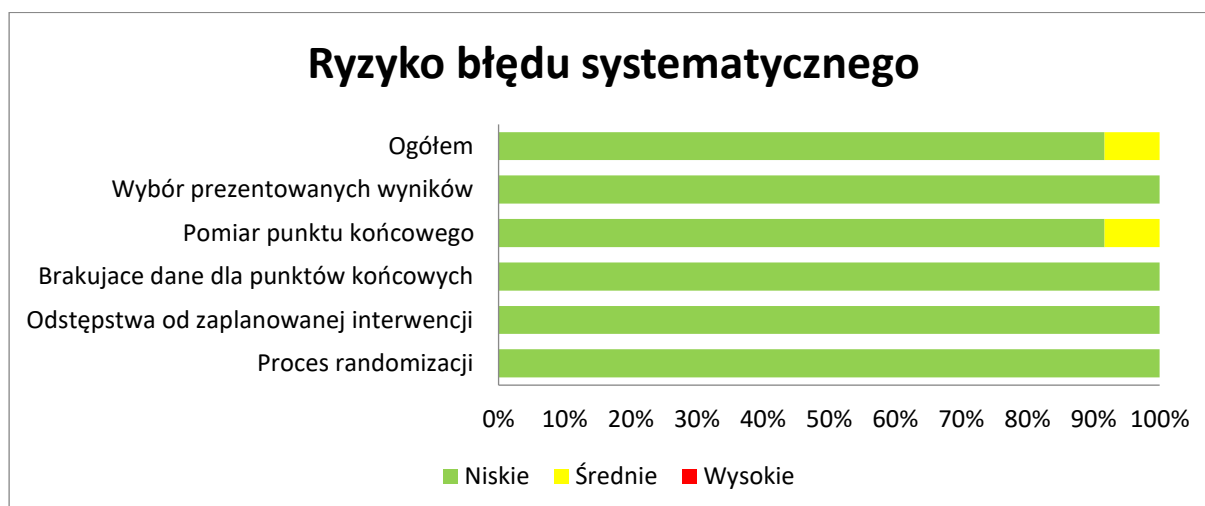
Ogółem, wszystkie trzy próby były badaniami klinicznymi z randomizacją i w każdym z nich proces randomizacji został wykonany prawidłowo (z użyciem zewnętrznych systemów komputerowych), a szczegóły dotyczące alokacji pacjentów do poszczególnych grup pozostawały utajone do momentu zakończenia procesu randomizacji. W związku z tym, ryzyko błędy systematycznego wynikające z nieprawidłowości w procesie randomizacji uznano za niskie.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające odstępstw od zaplanowanej interwencji również uznano za niskie – w każdym z badań założono ocenę punktów końcowych skuteczności klinicznej uwzględnianych w porównaniu pośrednim w populacji ITT, natomiast bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę ocenianego leczenia – populacja ta stanowiła znaczną większość (>97%) ocenianych populacji ITT. Wyniki raportowano w takich populacjach – wyjątek stanowiła ocena ORR w badaniu *CheckMate-649*, gdzie raportowali wynik dla pacjentów z populacji ITT, którzy posiadali wyjściową ocenę odpowiedzi. Pomimo to, taka populacja była wciąż stosunkowo liczna i w przypadku podgrupy chorych z wynikiem CPs ≥ 5 , dla której prowadzono porównanie pośrednie, stanowiła 80% grupy NIVO+CTH oraz 81% w grupie CTH. Dlatego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z uwagi na brakujące wyniki również uznano za niskie.

W większości ocenianych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru i oceny punktu końcowego uznano za niskie – badania *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062* prowadzono w podwójnym zaślepieniu, co minimalizowało ryzyko błędu wynikające z subiektywnego charakteru oceny niektórych punktów końcowych, natomiast w przypadku badania *CheckMate-649* ogólnie nie zastosowano zaślepienia, ale oceny progresji oraz odpowiedzi były prowadzone przez niezależną, zaślepioną komisję, w oparciu o ustalone kryteria. Ocena bezpieczeństwa w tym badaniu mogła być jednak podatna na błędy systematyczne, z uwagi na jej subiektywny charakter. Dlatego ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z uwagi na sposób oceny danego punktu końcowego w przypadku oceny bezpieczeństwa w badaniu *CheckMate-649* uznano za średnie. W żadnym z badań nie stwierdzono przypadku selektywnej prezentacji wyników, więc ryzyko błędu systematycznego wynikające z takiego postępowania uznano za niskie.

Ogółem, w większości przypadków ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w ramach analizowanych w porównaniu pośrednim badań oraz punktów końcowych oceniono na niskie, z wyjątkiem oceny bezpieczeństwa w badaniu *CheckMate-649*, dla którego (z uwagi na brak zaślepienia) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za średnie.

Wykres 8. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



7.2.2 Populacja

7.2.2.1 Kryteria włączenia pacjentów do poszczególnych badań

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze kryteria włączenia pacjentów, które zastosowano w poszczególnych badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim i które definiowały populacje oceniane w ramach tych badań.

Tabela 69. Podsumowanie najważniejszych kryteriów włączenia pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

Kategoria kryteriów	KEYNOTE-859	KEYNOTE-062	CheckMate-649
Kryteria demograficzne	- Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej. - Wiek ≥ 18 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody.	- Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej. - Wiek ≥ 18 lat (lub więcej, odpowiednio do prawa miejscowego) w dniu wyrażenia świadomej zgody.	- Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej. - Wiek ≥ 18 lat
Rozpoznanie, typ histologiczny, stadium zaawansowania	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub	Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub	Nieoperacyjny zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka (GC), połączenia żołądkowo-przełykowego

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Kategoria kryteriów	KEYNOTE-859	KEYNOTE-062	CheckMate-649
	przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza)	przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza)	(GEJ) lub gruczolakorak przełyku, potwierdzony histologicznie, niezależnie od ekspresji PD-L1 Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany lub choroba możliwa do oceny za pomocą TK lub RMI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; radiograficzna ocena guza powinna zostać przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją
Biomarkery molekularne	- Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik testu immunohistochemicznego (IHC) oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik testu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH; stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 < 2, przy średniej liczbie kopii HER2 $< 4,0$ sygnałów/komórkę); badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji in situ (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka. - Znany stan ekspresji ligandu PD-L1 w tkance guza nowotworowego	- Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik IHC oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik FISH (stosunek HER2:CEP17 < 2). badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji in situ (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka. - Rak PD-L1-dodatni, zdefiniowany poprzez wynik <i>Combined Positive Score</i> (CPS) ≥ 1	- Rak HER2-ujemny - Znany stan ekspresji ligandu PD-L1 w tkance guza nowotworowego
Wcześniejsze leczenie	Brak wcześniejszego leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.	Brak wcześniejszego leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.	Brak wcześniejszego leczenia terapią systemową (w tym inhibitorami HER2) w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej. wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją
Stan ogólny i wydolność narządowa	- Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku - Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań	- Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku - Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań	- Status ECOG 0 lub 1 - Odpowiednie wartości parametrów laboratoryjnych, wskazujące na prawidłową czynność narządów

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Kategoria kryteriów	KEYNOTE-859	KEYNOTE-062	CheckMate-649
	laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia	laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia	

W każdym z rozpatrywanych badań uwzględniono dorosłych pacjentów, niezależnie od płci, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, bez ekspresji receptora HER2 (status HER2-). W ramach badań KEYNOTE-859 oraz CheckMate-649 zaznaczono, że w przypadku kwalifikowanych pacjentów musiała istnieć możliwość określenia poziomu ekspresji PD-L1 przy pomocy wskaźnika CPS, ale nie precyzowano konkretnych wymogów odnośnie do wyjściowej wartości tego wskaźnika – inaczej było w przypadku próby KEYNOTE-062, gdzie wymagano, by włączeni pacjenci mieli wskaźnik CPS wynoszący przynajmniej 1. W badaniu CheckMate-649 dopuszczono udział pacjentów z gruczolakorakiem przełyku (około 14% w ocenianej populacji), którzy w zasadzie nie byli obecni w pozostałych badaniach: pacjenci z gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia żołądkowo-przełykowego stanowili ponad 98% populacji badań KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062.

W każdym z badań oceniano leczenie stosowane w ramach 1 linii terapii choroby zaawansowanej, więc wymagano, by włączani pacjenci nie mieli wcześniej leczenia systemowego stosowanego w leczeniu choroby zaawansowanej (dopuszczano wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe, pod warunkiem jego zakończenia nie wcześniej niż na 6 miesięcy przed planowaną randomizacją w ramach danego badania).

Ogółem, w analizowanych badaniach wymagano, by kwalifikowani pacjenci charakteryzowali się odpowiednim stopniem sprawności – włączono pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0 lub 1, a także wymagano odpowiedniej czynności narządów wewnętrznych, by pacjent mógł otrzymać planowane leczenie.

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były więc spójne pod względem stosowanych kryteriów włączenia, co mogło przekładać się na zmniejszenie heterogeniczności analizowanych badań względem populacji, a tym samym umożliwienie przeprowadzenia bardziej wiarygodnego porównania pośredniego. Szczegółowe porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w każdym z badań przedstawiono w następnym rozdziale.

7.2.2.2 Charakterystyka populacji uwzględnionej w badaniach

W tabeli poniżej podsumowano dane dotyczące wybranych charakterystyk pacjentów, które przedstawiono w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Tabela 70. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Ramię	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Płeć męska, n (%)	Status ECOG 1, n (%)	Choroba przerzutowa, n (%)	Obecność przerzutów w wątrobie, n (%)	Wysoka niestabilność regionów mikrosatelitarnych, n (%)
KEYNOTE-859 (ITT)	PEMBRO+CTH	790	61 (52; 67)	527 (67%)	509 (64%)	761 (96%)	314 (40%)	39 (5%)
	CTH	789	62 (52; 69)	544 (69%)	488 (62%)	759 (96%)	311 (39%)	35 (4%)
KEYNOTE-859 (CPS ≥5)	PEMBRO+CTH	379	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	CTH	388	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
KEYNOTE-062	PEMBRO+CTH	257	62,0 (zakres: 22-83)	195 (75,9%)	138 (53,7%)	243 (94,6%)	bd.	17 (6,6%)
	CTH	250	62,5 (zakres: 23-87)	179 (71,6%)	135 (54,0%)	235 (94,0%)	bd.	19 (7,6%)
CheckMate-649 (ITT)	NIVO+CTH	789	62 (54; 69)	540 (68%)	462 (59%)	757 (96%)	301 (38%)	23 (3%)
	CTH	792	61 (53; 68)	560 (71%)	452 (57%)	756 (95%)	314 (40%)	21 (3%)
CheckMate-649 (CPS ≥5)	NIVO+CTH	473	63 (54; 69)	331 (70%)	279 (59%)	454 (96%)	191 (40%)	18 (4%)
	CTH	482	62 (54; 68)	349 (72%)	278 (58%)	461 (96%)	217 (45%)	16 (3%)

[^] w badaniu CheckMate-649, w przypadku chemioterapii opartej na fluorouracylu, stosowano schemat FOLFOX: leukoworyna, fluorouracyl, oksaliplatyna.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Dane dotyczące charakterystyki pacjentów przedstawiono w populacji ITT analizowanych badań – dodatkowo, w przypadku badania *CheckMate-649* przedstawiono również osobno charakterystykę podgrupy chorych z CPS ≥ 5 . W dokumencie *EPAR 2023* nie raportowano osobno charakterystyk wyjściowych dla pacjentów z podgrupy z CPS ≥ 5 badania *KEYNOTE-859*, więc nie udało się bezpośrednio porównać charakterystyk pacjentów z tej podgrupy (poza liczebnością).

Ogółem, badania *KEYNOTE-859* oraz *CheckMate-649* były podobnie liczne, obejmując w ramach populacji ITT prawie 1600 pacjentów: 790 vs 789 (PEMBRO+CTH vs CTH) w badaniu *KEYNOTE-859*, oraz 789 vs 792 (NIVO+CTH vs CTH) w badaniu *CheckMate-649*. Rozpatrując jednak liczebność podgrupy z CPS 5 lub więcej, obserwowano mniejszą liczebność w badaniu *KEYNOTE-859*: 379 vs 388 chorych w porównaniu do 473 vs 482 chorych w badaniu *CheckMate-649*. Zaznaczyć przy tym należy, że analiza w podgrupie pacjentów z badania *CheckMate-649* była wstępnie zaplanowana i zapewniono wystarczającą liczbę pacjentów w tej podgrupie do wykazania ocenianego efektu z odpowiednią mocą statystyczną, podczas gdy analiza w analogicznej podgrupie z badania *KEYNOTE-859* miała charakter eksploracyjny i nie była zaplanowana od początku badania. W porównaniu z tymi badaniami, próba *KEYNOTE-062* była znacznie mniej liczna, obejmując jedynie 257 chorych w grupie PEMBRO+CTH oraz 250 chorych w grupie CTH.

W analizowanych badaniach uwzględniono chorych w podobnym wieku – mediany w każdej z analizowanych grup ocenianych badań wynosiły od 61 do 63 lat, z odstępem międzykwartylowym od 52-54 do 67-69 lat. W badaniach częściej oceniano pacjentów płci męskiej – stanowili oni od 67% do 76% poszczególnych grup. Ogółem, w badaniach randomizowano pacjentów w dobrym stopniu sprawności (kryteria włączenia wymagały sprawności wg ECOG na poziomie 0-1), ale większość uwzględnionych chorych miała stopień sprawności 1 według skali ECOG – od 54% w badaniu *KEYNOTE-062* do 63% w badaniu *KEYNOTE-859*.

Znaczna większość pacjentów w ocenianych badaniach miała status choroby przerzutowej – $\geq 95\%$ w każdej z grup ocenianych badań, przy czym przerzuty umiejscowione w wątrobie dotyczyły około 40% pacjentów (w badaniach, które raportowały ten odsetek). Odsetek pacjentów z wysoką niestabilnością regionów mikrosatelitarnych był niewielki w analizowanych grupach, wynosząc $<8\%$: od około 3% w badaniu *CheckMate-649* do około 7% w badaniu *KEYNOTE-062*.

Przedstawione charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ocenianymi w ramach poszczególnych badań, nie odnotowano również znaczących różnic w opisywanych

charakterystykach pomiędzy analizowanymi badaniami. Dane te wskazują na podobne populacje pacjentów uwzględnione w poszczególnych badaniach, a co za tym idzie – niskie ryzyko wystąpienia istotnej heterogeniczności ze strony ocenianej populacji, co w konsekwencji pozwala na przeprowadzenie bardziej wiarygodnego porównania pośredniego ocenianych schematów.

7.2.3 Interwencje

W tabeli poniżej zestawiono informacje o schematach leczenia, które stosowano w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Tabela 71. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062	CheckMate-649
▪ pembrolizumab (PEMBRO): IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W ▪ chemioterapia (CTH) w jednym ze schematów z wyboru lekarza: • kapecytabina + oksaliplatyna (CAPOX): kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m² pc. w dniu 1; Q3W • fluorouracyl + cisplatyna (FP): fluorouracyl IV (ciągły wlew) 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5, cisplatyna IV 80 mg/m² pc., w dniu 1, Q3W	▪ pembrolizumab (PEMBRO): IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W ▪ chemioterapia (CTH) w jednym ze schematów z wyboru lekarza: • kapecytabina + cisplatyna (XP): kapecytabina PO 1000 mg/m² pc., BID, w dniach 1-14, cisplatyna IV 80 mg/m² pc., w dniu 1, Q3W • fluorouracyl + cisplatyna (FP): fluorouracyl IV (ciągły wlew) 800 mg/m² pc./dzień, w dniach 1-5, cisplatyna IV 80 mg/m² pc., w dniu 1, Q3W	▪ niwolumab (NIVO): • 360 mg IV w ciągłym wlewie trwającym 30 min., w dniu 1 każdego cyklu, co 3 tygodnie (Q3W) w przypadku skojarzenia z chemioterapią CAPOX • 240 mg IV w ciągłym wlewie trwającym 30 min., w dniu 1 każdego cyklu, co 2 tygodnie (Q2W) w przypadku skojarzenia z chemioterapią FOLFOX ▪ chemioterapia (CTH) w jednym ze schematów z wyboru lekarza: • kapecytabina + oksaliplatyna (CAPOX): kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m² w dniu 1; Q3W • leukoworyna + fluorouracyl + oksaliplatyna (FOLFOX): leukoworyna 400 mg/m² pc., fluorouracyl 400 mg/m² pc. oksaliplatyna 85 mg/m² pc., IV w dniu 1 każdego cyklu, i fluorouracyl 1200 mg/m² pc. IV w ciągłym wlewie trwającym 24h (lub zgodnie z lokalnymi normami) w dniach 1 i 2 każdego cyklu, co 2 tygodnie (Q2W).
▪ Oceniano porównanie PEMBRO+CTH vs CTH, przy czym w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali dodatkowo PBO celem utrzymania zaślepienia badania	▪ Oceniano porównanie PEMBRO+CTH vs CTH, przy czym w grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali dodatkowo PBO celem utrzymania zaślepienia badania	▪ Oceniano porównanie NIVO+CTH vs CTH, badanie prowadzono bez zaślepienia ▪ Leczenie prowadzono maksymalnie przez 24 miesiące, lub do wystąpienia

KEYNOTE-859	KEYNOTE-062	CheckMate-649
▪ Leczenie prowadzono maksymalnie przez 35 cykli (około 2 lat), lub do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, lub zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ Stosowanie platyny mogło być ograniczone do 6 cykli leczenia, według lokalnych wytycznych ▪ W badaniu <i>cross-over</i> (zmiana terapii w grupie kontrolnej na ocenianą interwencję po progresji choroby) nie był dozwolony	▪ Leczenie prowadzono maksymalnie przez 35 cykli (około 2 lat), lub do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, lub zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ Stosowanie platyny mogło być ograniczone do 6 cykli leczenia, według lokalnych wytycznych ▪ W badaniu <i>cross-over</i> (zmiana terapii w grupie kontrolnej na ocenianą interwencję po progresji choroby) był dozwolony	progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, lub zgody pacjenta na udział w badaniu ▪ Pacjenci mogli kontynuować leczenie w ramieniu NIVO+CTH po wystąpieniu progresji choroby, według decyzji lekarza

Ogółem, badania KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 oceniały porównanie pembrolizumabu (PEMBRO) skojarzonego z chemioterapią stosowaną z wyboru lekarza (schematy oparte na kapecytabinie lub fluorouracylu, stosowane razem ze związkami platyny [oksaliplatyna lub cisplatyna]) z samą chemioterapią. W badaniach tych pembrolizumab był stosowany według tego samego schematu (200 mg dożylnie, w 1 dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie), natomiast badania różniły się dostępnymi schematami chemioterapii. W przypadku próby KEYNOTE-859, pacjenci mogli otrzymać schemat CAPOX (kapecytabina w skojarzeniu z oksaliplatyną, podawane w dawkach odpowiednio 1000 mg/m² powierzchni ciała dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu oraz 130 mg/m² powierzchni ciała dożylnie w 1 dniu każdego cyklu; w obu przypadkach leczenie stosowano co 3 tygodnie) lub schemat FP (fluorouracyl podawany dożylnie w ciągłym wlewie, w dawce 800 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1-5 każdego cyklu, oraz cisplatyna podawana dożylnie w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie). W próbie KEYNOTE-062 pacjenci mogli otrzymać schemat FP, który był stosowany w taki sam sposób, jak w badaniu KEYNOTE-859, ale w przypadku chemioterapii opartej na kapecytabinie dostępny był inny schemat, XP (kapecytabina w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu oraz cisplatyna podawana dożylnie w dawce 80 mg/m² powierzchni ciała w 1 dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie).

Badanie CheckMate-649 oceniało z kolei niwolumab, i zastosowano dwa schematy dawkowania tego leku, zależnie od rodzaju chemioterapii, z którą miał być podawany. W badaniu dopuszczono dwa schematy chemioterapii: CAPOX, który był identyczny z tym stosowanym w badaniu KEYNOTE-859, oraz FOLFOX (leukoworyna 400 mg/m², fluorouracyl 400 mg/m² oraz oksaliplatyna 85 mg/m² powierzchni ciała dożylnie, w 1 dniu każdego cyklu, i fluorouracyl 1200 mg/m² w dniach 1 i 2 każdego cyklu dożylnie w ciągłym wlewie, co 2 tygodnie), który nie był stosowany w pozostałych badaniach uwzględnionych w

porównaniu pośrednim. W przypadku skojarzenia z chemioterapią CAPOX, niwolumab podawano w dawce 360 mg, natomiast w przypadku skojarzenia z chemioterapią FOLFOX – w dawce 240 mg; lek stosowano w postaci wlewu dożylnego w 1 dniu każdego cyklu, co 3 tygodnie (skojarzenie z CAPOX) lub co 2 tygodnie (skojarzenie z FOLFOX).

W analizowanych badaniach leczenie trwało maksymalnie około 2 lat, lub do wystąpienia standardowych sytuacji warunkujących zakończenie leczenia w badaniach klinicznych: progresji choroby, zgonu, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, lub wycofania zgody pacjenta na leczenie. W badaniu *KEYNOTE-859 cross-over* (zmiana terapii z jednej grupy na drugą po progresji choroby) nie była dozwolona, podczas gdy w badaniu *KEYNOTE-062* dopuszczono taką możliwość. W przypadku badania *CheckMate-649* autorzy zaznaczyli, że po wystąpieniu progresji choroby podczas terapii NIVO+CTH pacjenci mogli kontynuować to leczenie, według decyzji lekarza.

Autorzy poszczególnych badań przedstawili udział pacjentów otrzymujących określony rodzaj chemioterapii w danej grupie – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w ocenianej populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Ramię	N	CTH oparta na kapecytabinie [^] , n (%)	CTH oparta na fluorouracylu ^{^^} , n (%)
<i>KEYNOTE-859</i> (ITT)	PEMBRO+CTH	790	682 (86%)	108 (14%)
	CTH	789	528 (85%)	90 (15%)
<i>KEYNOTE-062</i> (ITT)	PEMBRO+CTH	257	159 (61,9%)	98 (38,1%)
	CTH	250	155 (62,0%)	95 (38,0%)
<i>CheckMate-649</i> (ITT)	NIVO+CTH	782	360 (46%)	422 (54%)
	CTH	767	361 (47%)	406 (53%)
<i>CheckMate-649</i> (CPS ≥5)	NIVO+CTH	468	231 (51%)	237 (51%)
	CTH	465	223 (48%)	242 (52%)

[^] schemat CAPOX w badaniach *KEYNOTE-859* oraz *CheckMate-649*, schemat XP w badaniu *KEYNOTE-062*;

^{^^} schemat FP w badaniach *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062*, schemat FOLFOX w badaniu *CheckMate-649*.

W badaniu *KEYNOTE-859*, znaczna większość pacjentów (około 85%) otrzymywała schemat oparty na kapecytabinie, co odróżniało go od pozostałych badań: w przypadku próby *KEYNOTE-062* taki schemat otrzymywało około 62% chorych, natomiast w badaniu *CheckMate-649* -około 45%. Różnice te mogły potencjalnie wpływać na wyniki porównania pośredniego, ale istotność takiego wpływu pozostaje nieznana – ogólnie zakłada się, że poszczególne schematy chemioterapii mają podobne działanie (stąd w

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

badaniach wybór konkretnego schematu pozostawał w gestii lekarza prowadzącego), więc ogólnie grupa chemioterapii powinna reprezentować skuteczność każdego takiego schematu, a więc powinna pozwalać również na porównanie pośrednie rozpatrywanych interwencji. Badania *KEYNOTE-859* oraz *CheckMate-649*, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie dla skuteczności klinicznej, uwzględniały ten sam schemat chemioterapii opartej na kapecytabinie (CAPOX), co mogło zmniejszać heterogeniczność porównania, choć dysproporcja w stosowaniu tego schematu pomiędzy badaniami mogła z kolei wpływać na zwiększenie heterogeniczności.

7.3 Skuteczność kliniczna

7.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe dane wykorzystane w porównaniu pośrednim OS, z badań *KEYNOTE-859* oraz *CheckMate-649*, a także wynik obliczeń porównania pośredniego.

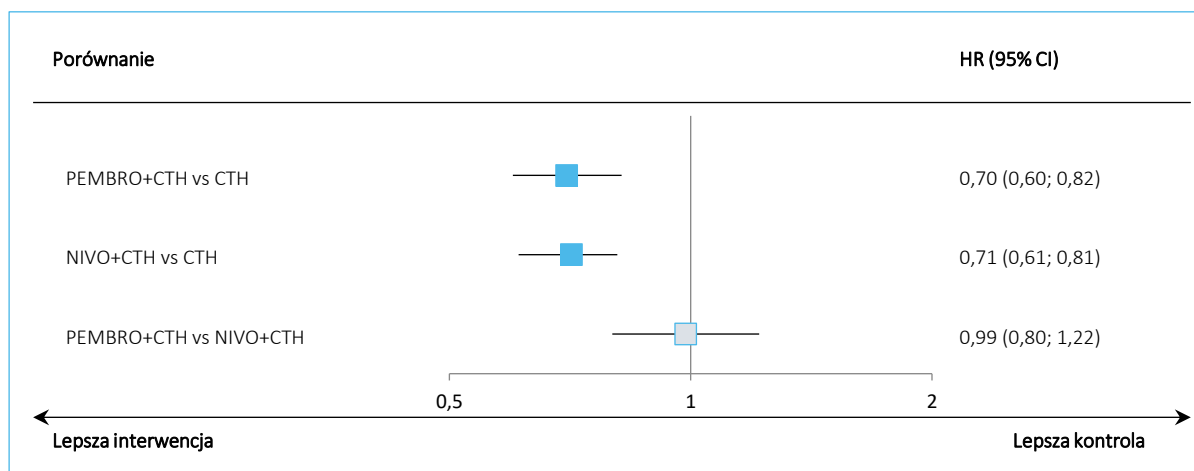
Tabela 73. Porównanie pośrednie OS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania *KEYNOTE-859* i *CheckMate-649*.

Badanie	Źródło	Porównanie	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
<i>KEYNOTE-859</i>	<i>EPAR 2023</i>	PEMBRO+CTH vs CTH	14,0 (12,1; 5,4) vs 11,5 (10,3; 12,5)	0,70 (0,60; 0,82)
<i>CheckMate-649</i>	<i>Janjigian 2025</i>	NIVO+CTH vs CTH	14,4 (13,1; 16,2) vs 11,1 (10,1; 12,1)	0,71 (0,61; 0,81)
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH	-	<u>0,99 (0,80; 1,22)</u>

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematami PEMBRO+CTH a NIVO+CTH w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów – HR dla porównania tych dwóch interwencji wynosił 0,99 (95% CI: 0,80; 1,22) i nie był znamieny statystycznie, a wartość wskazywała na niemal identyczny efekt obu terapii. Zaznaczyć należy, że mediany przeżycia dla tych interwencji również były zbliżone, wynosząc około 14 miesięcy.

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 9. Porównanie pośrednie OS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.



7.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki oceny porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) podsumowano w tabeli poniżej. Przedstawiono w niej również wyniki poszczególnych badań, które zostały wykorzystane w porównaniu pośrednim.

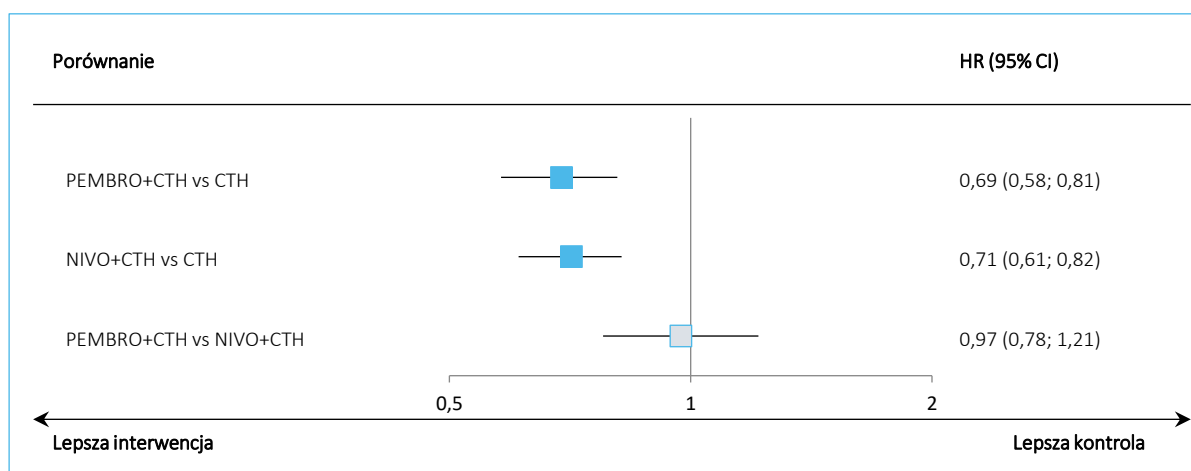
Tabela 74. Porównanie pośrednie PFS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
KEYNOTE-859	EPAR 2023	PEMBRO+CTH vs CTH	7,1 (6,1; 8,3) vs 5,6 (5,4; 5,9)	0,69 (0,58; 0,81)
CheckMate-649	Janjigian 2025	NIVO+CTH vs CTH	8,3 (7,0; 9,4) vs 6,1 (5,6; 6,9)	0,71 (0,61; 0,82)
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH	-	<u>0,97 (0,78; 1,21)</u>

Ryzyko progresji choroby lub zgonu w danym czasie było zbliżone pomiędzy grupami chorych otrzymujących schemat PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH – w poszczególnych badaniach, mediany czasu do wystąpienia zdarzenia progresji lub zgonu wynosiły dla tych schematów odpowiednio 7,1 oraz 8,3 miesiąca, natomiast hazard względny dla progresji lub zgonu w porównaniu obu tych schematów wynosił 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21), zbliżał się więc do wartości 1 (brak różnic pomiędzy grupami) i nie był znamieny statystycznie.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Porównanie pośrednie PFS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.



7.3.3 Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)

W tabeli poniżej podsumowano wyniki obu badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim (KEYNOTE-859, CheckMate-649) w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących ogólną odpowiedź na leczenie (ORR), a także wyniki prowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 75. Porównanie pośrednie ORR; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
KEYNOTE-859	EPAR 2023	PEMBRO+CTH vs CTH	209/379 (55,1%)	171/388 (44,1%)	1,25 (1,08; 1,45) p = 0,0023	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 25) p = 0,0020
CheckMate-649	Shitara 2022	NIVO+CTH vs CTH	226/378 (59,8%)	176/390 (45,1%)	1,32 (1,16; 1,52) p < 0,0001	0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 14) p < 0,0001
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH</u>			0,94 (0,77; 1,15)	-0,04 (-0,14; 0,06)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

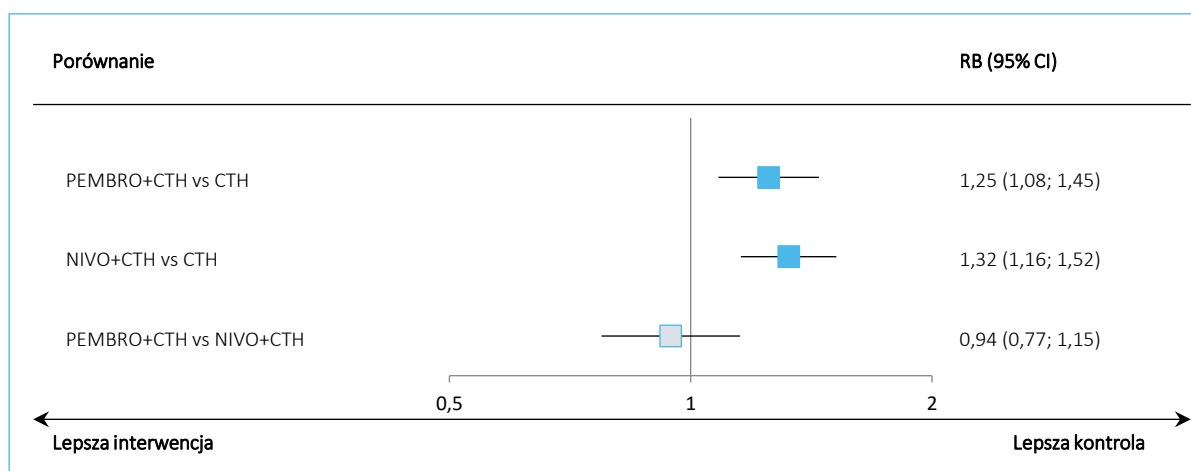
Ogółem, w ramach porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,94 (95% CI: 0,77; 1,15).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Wykres 11. Porównanie pośrednie ORR; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.



7.4 Bezpieczeństwo

7.4.1 Jakiegokolwiek AEs związane z leczeniem (TRAEs) w stopniu ≥ 3

W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) w stopniu nasilenia ≥ 3 podczas terapii stosowanych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w analizie, a także – wyników porównania pośredniego terapii PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH.

Tabela 76. Porównanie pośrednie TRAEs ≥ 3 ; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
KEYNOTE-859	Rha 2025	PEMBRO+CTH vs CTH	466/785 (59,4%)	404/787 (51,3%)	1,16 (1,06; 1,26) p = 0,0014	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 32) p = 0,0013
KEYNOTE-062	Wainberg 2022	PEMBRO+CTH vs CTH	183/250 (73,2%)	169/244 (69,3%)	1,06 (0,94; 1,18) p = 0,3345	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3334
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	649/1035 (62,7%)	573/1574 (55,6%)	1,13 (1,05; 1,21) p = 0,0010	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (9; 35) p = 0,0010
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	489/782 (62,5%)	350/767 (45,6%)	1,37 (1,25; 1,51) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,82 (0,73; 0,93)	-0,10 (-0,16; -0,03) NNT = 11 (7; 30)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

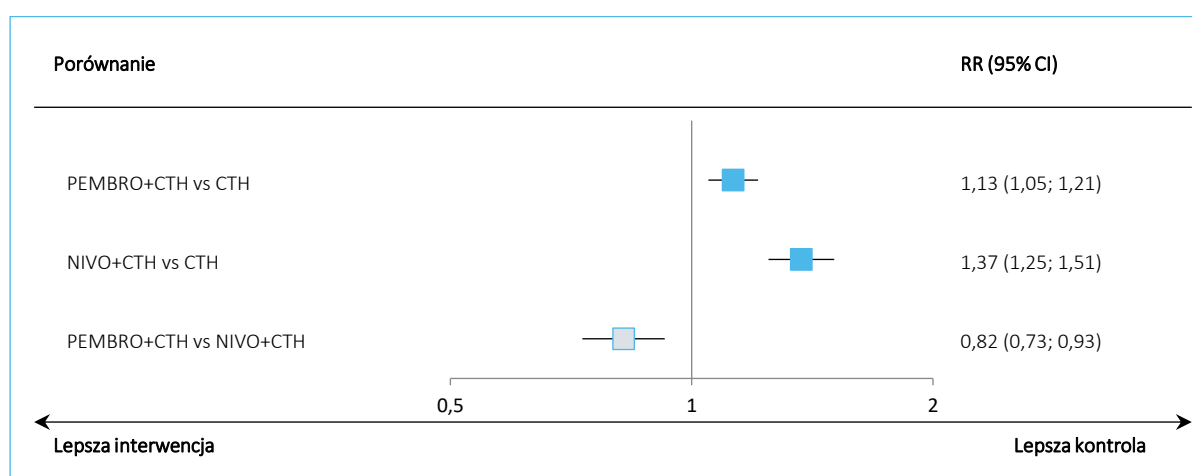
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRAEs w stopniu nasilenia 3 lub wyżej po zastosowaniu schematu PEMBRO+CTH, w porównaniu ze schematem NIVO+CTH: RR = 0,82 (95% CI: 0,73; 0,93), natomiast wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 7; 30), co oznacza, że lecząc 11 pacjentów schematem z pembrolizumabem, unikniemy 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ocenianych zdarzeń niepożądanych.

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 12. Porównanie pośrednie TRAEs ≥ 3 ; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) związane z leczeniem

W tabeli poniżej podsumowano informacje dotyczące ryzyka wystąpienia ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRSAEs). Zamieszczono w niej również wynik obliczeń porównania pośredniego schematów PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH.

Tabela 77. Porównanie pośrednie TRSAEs; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	184/785 (23,4%)	146/787 (18,6%)	1,26 (1,04; 1,53) p = 0,0178	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 116) p = 0,0172
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	176/782 (22,5%)	95/767 (12,4%)	1,82 (1,45; 2,28) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,14) NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,70 (0,52; 0,94)	-0,05 (-0,11; 0,00)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

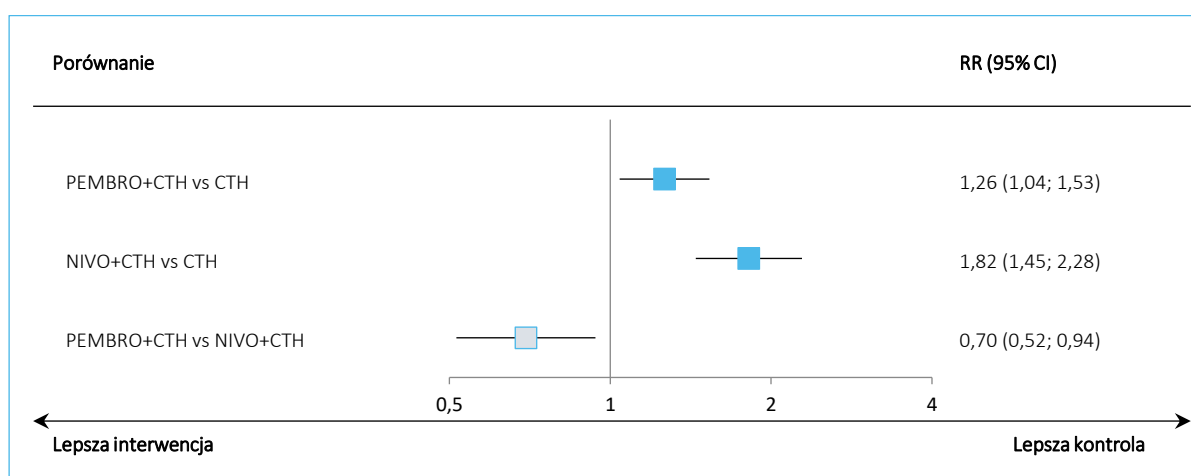
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego odnotowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRSAEs w grupie pacjentów, którzy otrzymywali PEMBRO+CTH, w porównaniu z chorymi leczonymi NIVO+CTH: RR = 0,70 (95% CI: 0,52; 0,94) i choć wynik ten był znamieny statystycznie, ocena różnicy ryzyka nie potwierdziła znamienności ocenianego efektu (RD = -0,05 [95% CI: -0,11; 0,00]).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 13. Porównanie pośrednie TRSAEs; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.



7.4.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do zakończenia leczenia

Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim, a także wynik tego porównania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 78. Porównanie pośrednie TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
KEYNOTE-859	Rha 2025	PEMBRO+CTH vs CTH	212/785 (27,0%)	160/787 (20,3%)	1,33 (1,11; 1,59) p = 0,0020	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (10; 41) p = 0,0018
KEYNOTE-062	Wainberg 2022	PEMBRO+CTH vs CTH	69/250 (27,6%)	44/244 (18,0%)	1,53 (1,10; 2,14) p = 0,0126	0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 46) p = 0,0107

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

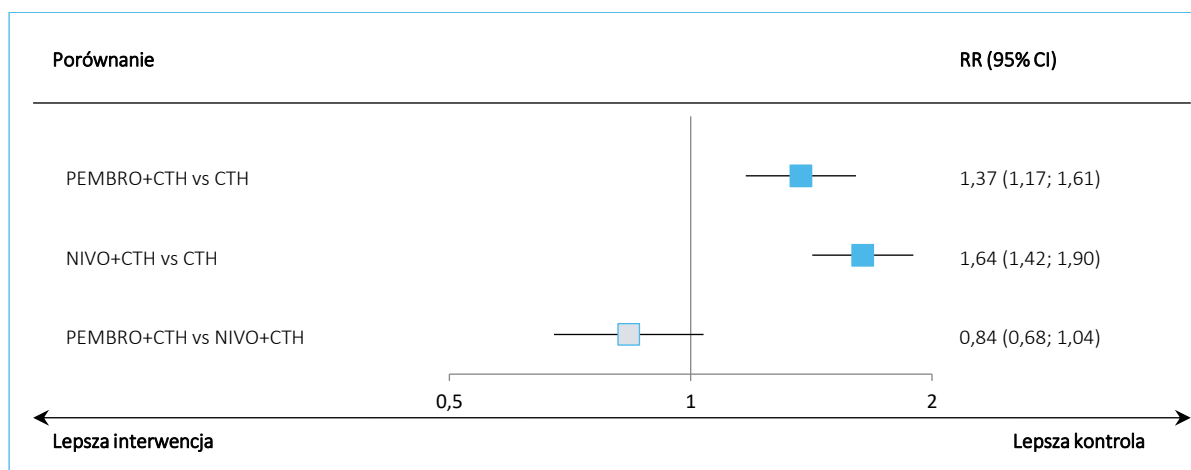
Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	281/1035 (27,1%)	204/1574 (19,8%)	1,37 (1,17; 1,61) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) NNH = 14 (10; 27) p < 0,0001
<i>CheckMate-649</i>	<i>Janjigian</i> 2024	NIVO+CTH vs CTH	331/782 (42,3%)	198/767 (25,8%)	1,64 (1,42; 1,90) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH</u>			<u>0,84 (0,68; 1,04)</u>	<u>-0,09 (-0,15; -0,03)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Porównanie pośrednie wskazywało na podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem które prowadziły do zakończenia leczenia po zastosowaniu schematów PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH: RR = 0,84 (95% CI: 0,68; 1,04).

Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 14. Porównanie pośrednie TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.4 Nudności

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia nudności podczas stosowania ocenianych interwencji (PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH) w ocenianych badaniach podsumowano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wynik porównania pośredniego ocenianych schematów.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 79. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia nudności; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

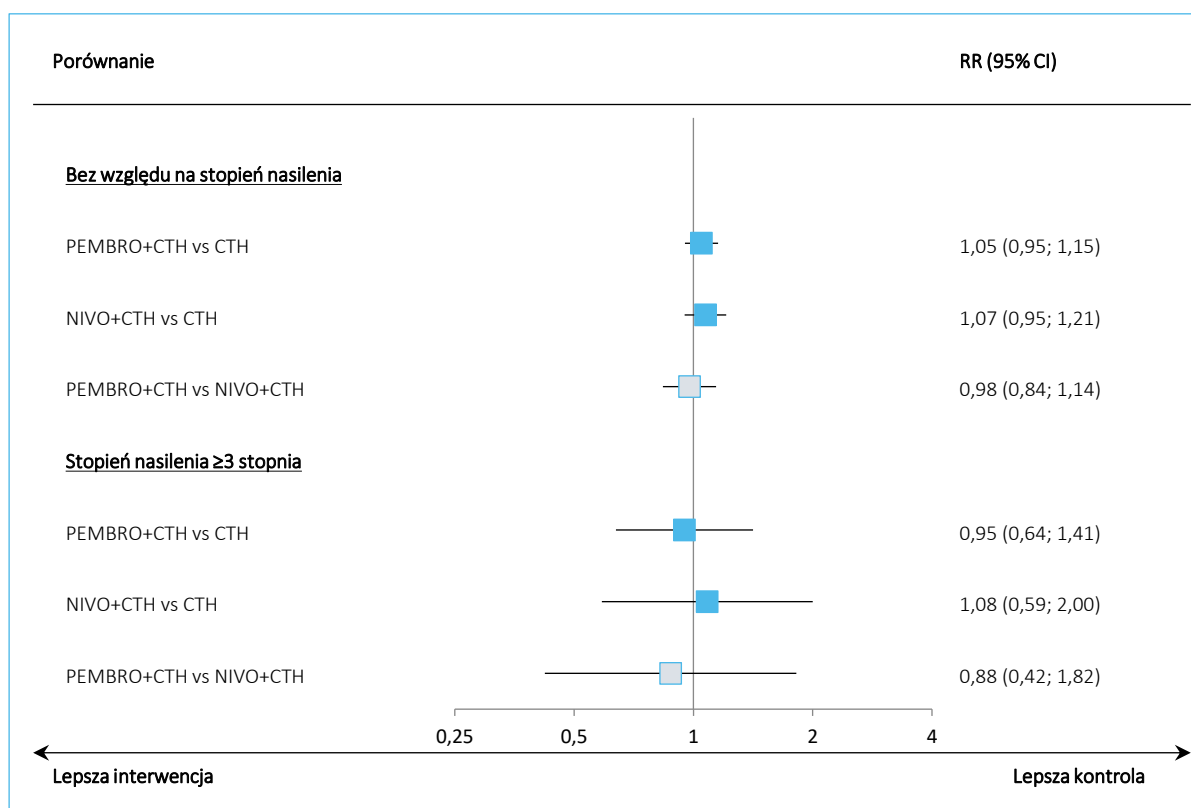
Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	325/785 (41,4%)	326/787 (41,4%)	1,00 (0,89; 1,12) p = 0,9930	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9930
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	145/250 (58,0%)	120/244 (49,2%)	1,18 (1,00; 1,39) p = 0,0508	0,09 (0,00; 0,18) p = 0,0485
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	470/1035 (45,4%)	446/1574 (43,3%)	1,05 (0,95; 1,15) p = 0,3365	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,4057
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	328/782 (41,9%)	300/767 (39,1%)	1,07 (0,95; 1,21) p = 0,2570	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2564
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,98 (0,84; 1,14)	0,01 (-0,09; 0,11)
Stopień nasilenia ≥3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	26/785 (3,3%)	29/787 (3,7%)	0,90 (0,53; 1,51) p = 0,6877	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6875
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	19/250 (7,6%)	18/244 (7,4%)	1,03 (0,55; 1,92) p = 0,9250	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9250
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	45/1035 (4,3%)	47/1574 (4,6%)	0,95 (0,64; 1,41) p = 0,7990	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7990
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	21/782 (2,7%)	19/767 (2,5%)	1,08 (0,59; 2,00) p = 0,7962	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7961
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,88 (0,42; 1,82)	0,00 (-0,03; 0,02)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu pośrednim PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH obserwowano podobne ryzyko wystąpienia nudności u leczonych pacjentów: RR = 0,98 (95% CI: 0,84; 1,14). Podobnie, ryzyko wystąpienia nudności przynajmniej 3 stopnia nasilenia nie różniło się istotnie pomiędzy rozpatrywanymi grupami: RR = 0,88 (95% CI: 0,42; 1,82).

Wyniki porównania pośredniego zostały dodatkowo podsumowane na wykresie poniżej.

Wykres 15. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia nudności; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.5 Biegunka

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia biegunki podczas leczenia schematami PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH podsumowano w tabeli poniżej. W tabeli przedstawiono także wynik porównania pośredniego obu tych terapii.

Tabela 80. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia biegunki; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	252/785 (32,1%)	214/787 (27,2%)	1,18 (1,01; 1,38) p = 0,0335	0,05 (0,00; 0,09) NNH = 21 (11; 250) p = 0,0328
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	63/250 (25,2%)	62/244 (25,4%)	0,99 (0,73; 1,34) p = 0,9572	0,00 (-0,08; 0,07) p = 0,9572
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	315/1035 (30,4%)	276/1574 (26,8%)	1,14 (0,99; 1,30) p = 0,0640	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0633

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	257/782 (32,9%)	207/767 (27,0%)	1,22 (1,04; 1,42) p = 0,0119	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 76) p = 0,0114
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,93 (0,76; 1,15)	-0,02 (-0,08; 0,04)
Stopień nasilenia ≥3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	46/785 (5,9%)	37/787 (4,7%)	1,25 (0,82; 1,90) p = 0,3056	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3043
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	12/250 (4,8%)	14/244 (5,7%)	0,84 (0,39; 1,77) p = 0,6413	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6410
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	58/1035 (5,6%)	51/1574 (4,9%)	1,13 (0,79; 1,63) p = 0,5044	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5040
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	35/782 (4,5%)	25/767 (3,3%)	1,37 (0,83; 2,27) p = 0,2170	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2140
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,82 (0,44; 1,54)	-0,01 (-0,03; 0,02)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

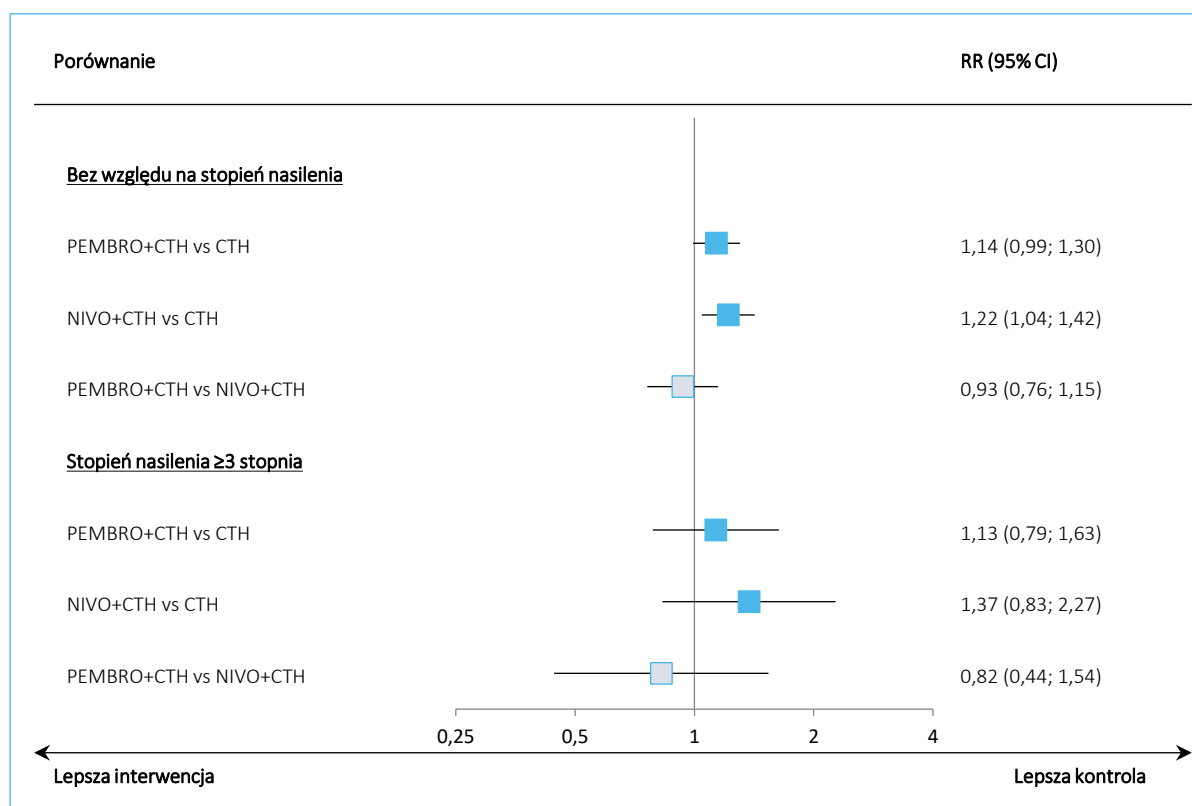
Ryzyko wystąpienia biegunki oszacowane w ramach porównania pośredniego nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,93 (95% CI: 0,76; 1,15). Podobnie, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia biegunki w stopniu nasilenia 3 lub wyższym: RR = 0,82 (95% CI: 0,44; 1,54).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 16. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia biegunki; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.6 Niedokrwistość

Informacje o ryzyku wystąpienia niedokrwistości u pacjentów biorących udział w badaniach uwzględnianych w porównaniu pośrednim podsumowano w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej również wyniki obliczeń porównania pośredniego terapii PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH.

Tabela 81. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia niedokrwistości; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	243/785 (31,0%)	212/787 (26,9%)	1,15 (0,98; 1,34) p = 0,0796	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0788
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	90/250 (36,0%)	80/244 (32,8%)	1,10 (0,86; 1,40) p = 0,4529	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4519
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	333/1035 (32,2%)	292/1574 (28,3%)	1,13 (1,00; 1,29) p = 0,0585	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0579
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	205/782 (26,2%)	175/767 (22,8%)	1,15 (0,96; 1,37) p = 0,1208	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1197

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH</u>			<u>0,99 (0,79; 1,23)</u>	<u>0,00 (-0,05; 0,06)</u>
Stopień nasilenia ≥3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	64/785 (8,2%)	51/787 (6,5%)	1,26 (0,88; 1,79) p = 0,2041	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2027
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	30/250 (12,0%)	35/244 (14,3%)	0,84 (0,53; 1,32) p = 0,4417	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4411
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	94/1035 (9,1%)	86/1574 (8,3%)	1,09 (0,82; 1,43) p = 0,5648	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5644
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	47/782 (6,0%)	20/767 (2,6%)	2,30 (1,38; 3,85) p = 0,0014	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 30 (19; 72) p = 0,0009
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH</u>			0,47 (0,26; 0,84)	-0,03 (-0,06; 0,00)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

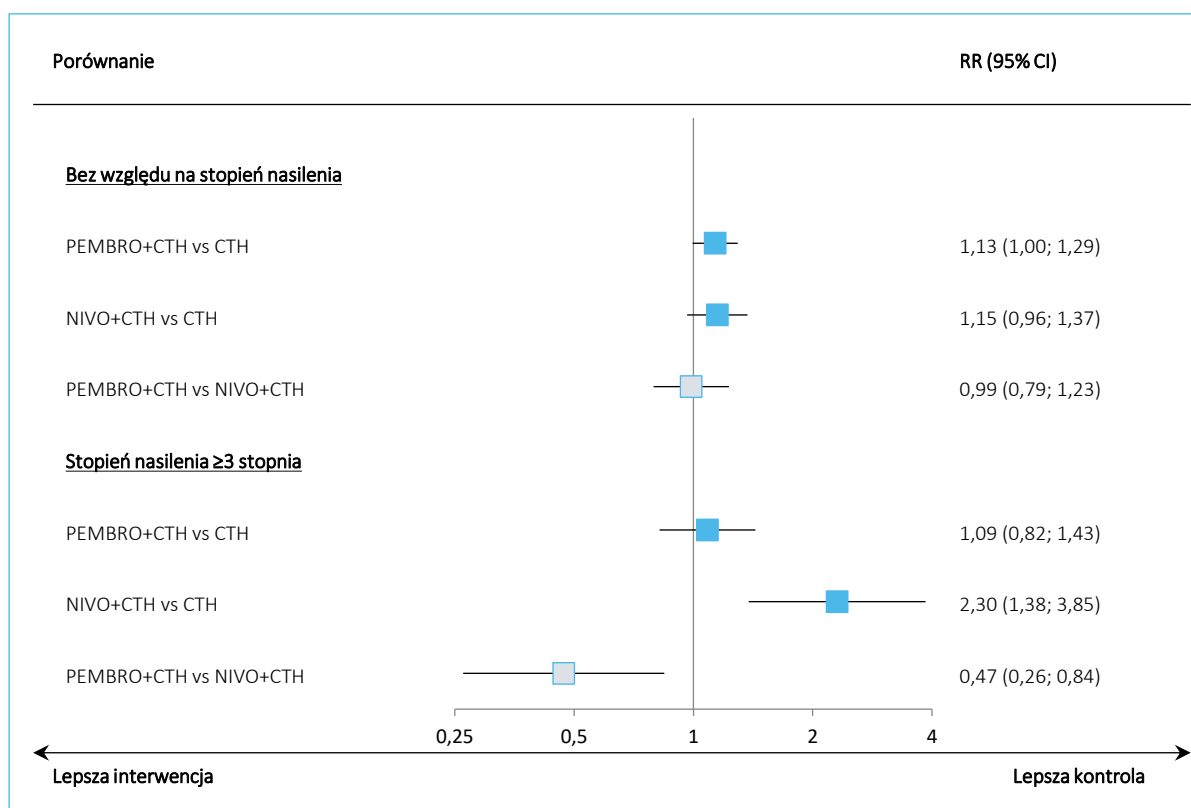
Ryzyko wystąpienia niedokrwistości nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,99 (95% CI: 0,79; 1,23). Podobnie, ryzyko wystąpienia niedokrwistości 3 stopnia nasilenia lub wyższego uznano ogółem za podobne w obu grupach, bo pomimo istotnego wyniku oceny RR: 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84), ocena różnicy ryzyka wskazywała na brak znamienności statystycznej: RD = -0,03 (95% CI: -0,06; 0,00).

Wynik porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 17. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia niedokrwistości; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.7 Neuropatia obwodowa

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe oraz wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej.

Tabela 82. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	150/785 (19,1%)	164/787 (20,8%)	0,92 (0,75; 1,12) p = 0,3912	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3908
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	26/250 (10,4%)	15/244 (6,1%)	1,69 (0,92; 3,12) p = 0,0914	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0849
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	176/1035 (17,0%)	179/1574 (17,4%)	1,16 (0,65; 2,08) p = 0,6179	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,7246
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	228/782 (29,2%)	194/767 (25,3%)	1,15 (0,98; 1,36) p = 0,0884	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,0873
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			1,01 (0,55; 1,85)	-0,03 (-0,10; 0,05)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stopień nasilenia ≥ 3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	10/785 (1,3%)	25/787 (3,2%)	0,40 (0,19; 0,83) p = 0,0137	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 53 (30; 224) p = 0,0104
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	4/250 (1,6%)	2/244 (0,8%)	1,95 (0,36; 10,56) p = 0,4374	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4265
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	14/1035 (1,4%)	27/1574 (2,6%)	0,73 (0,16; 3,29) p = 0,6832	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6473
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	34/782 (4,3%)	23/767 (3,0%)	1,45 (0,86; 2,44) p = 0,1612	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1575
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			<u>0,50 (0,10; 2,48)</u>	<u>-0,02 (-0,05; 0,01)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

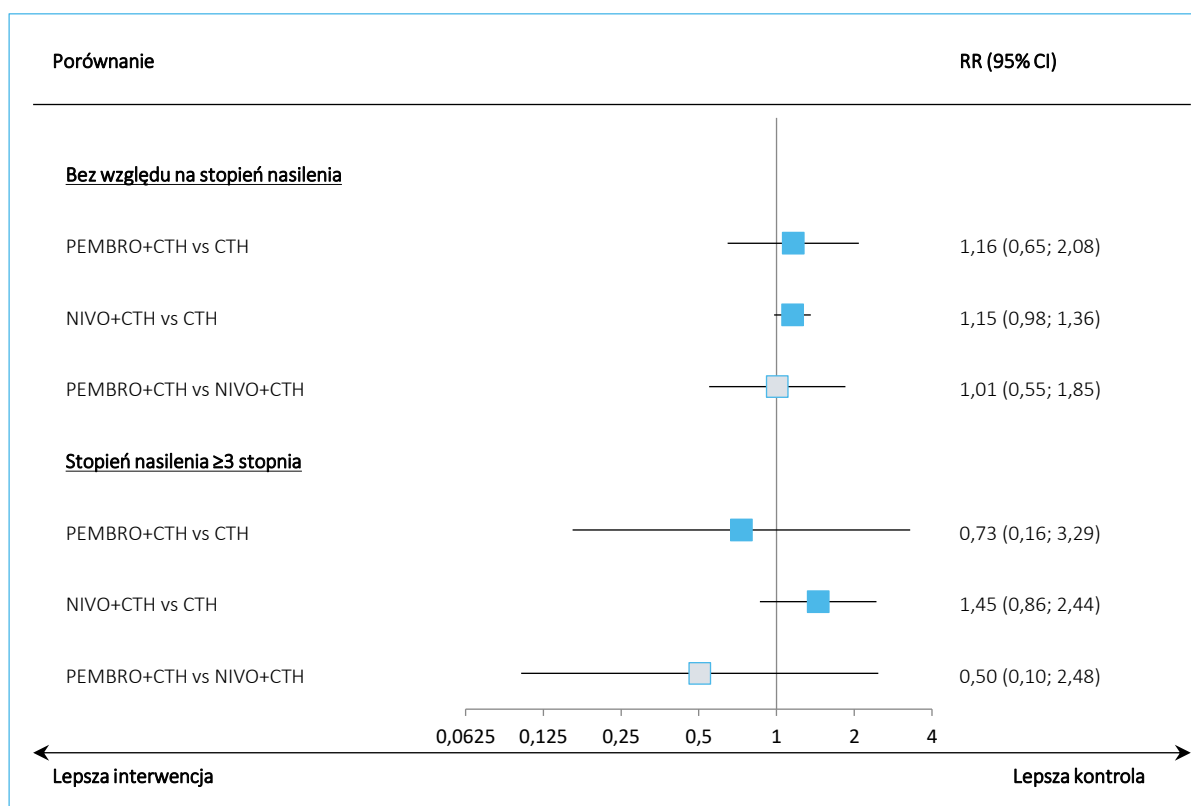
W porównaniu schematów PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy RR = 1,01 (95% CI: 0,55; 1,85). Również rozpatrując ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 0,50 (95% CI: 0,10; 2,48).

Wyniki przeprowadzonych obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 18. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.8 Zmęczenie

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące oceny ryzyka wystąpienia zmęczenia u pacjentów otrzymujących schemat PEMBRO+CTH oraz schemat NIVO+CTH.

Tabela 83. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmęczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	157/785 (20,0%)	164/787 (20,8%)	0,96 (0,79; 1,17) p = 0,6801	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6800
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	90/250 (36,0%)	63/244 (25,8%)	1,39 (1,07; 1,83) p = 0,0156	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 10 (6; 48) p = 0,0137
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	247/1035 (23,9%)	227/1574 (22,0%)	1,14 (0,79; 1,65) p = 0,4737	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,4580
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	206/782 (26,3%)	175/767 (22,8%)	1,15 (0,97; 1,38) p = 0,1078	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1066

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH</u>			<u>0,99 (0,66; 1,49)</u>	<u>0,01 (-0,11; 0,12)</u>
Stopień nasilenia ≥3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	27/785 (3,4%)	32/787 (4,1%)	0,85 (0,51; 1,40) p = 0,5139	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5133
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	19/250 (7,6%)	14/244 (5,7%)	1,32 (0,68; 2,58) p = 0,4091	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4061
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	46/1035 (4,4%)	46/1574 (4,5%)	0,99 (0,67; 1,48) p = 0,9722	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9722
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	30/782 (3,8%)	18/767 (2,3%)	1,63 (0,92; 2,91) p = 0,0944	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0897
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH</u>			<u>0,61 (0,30; 1,22)</u>	<u>-0,02 (-0,04; 0,01)</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

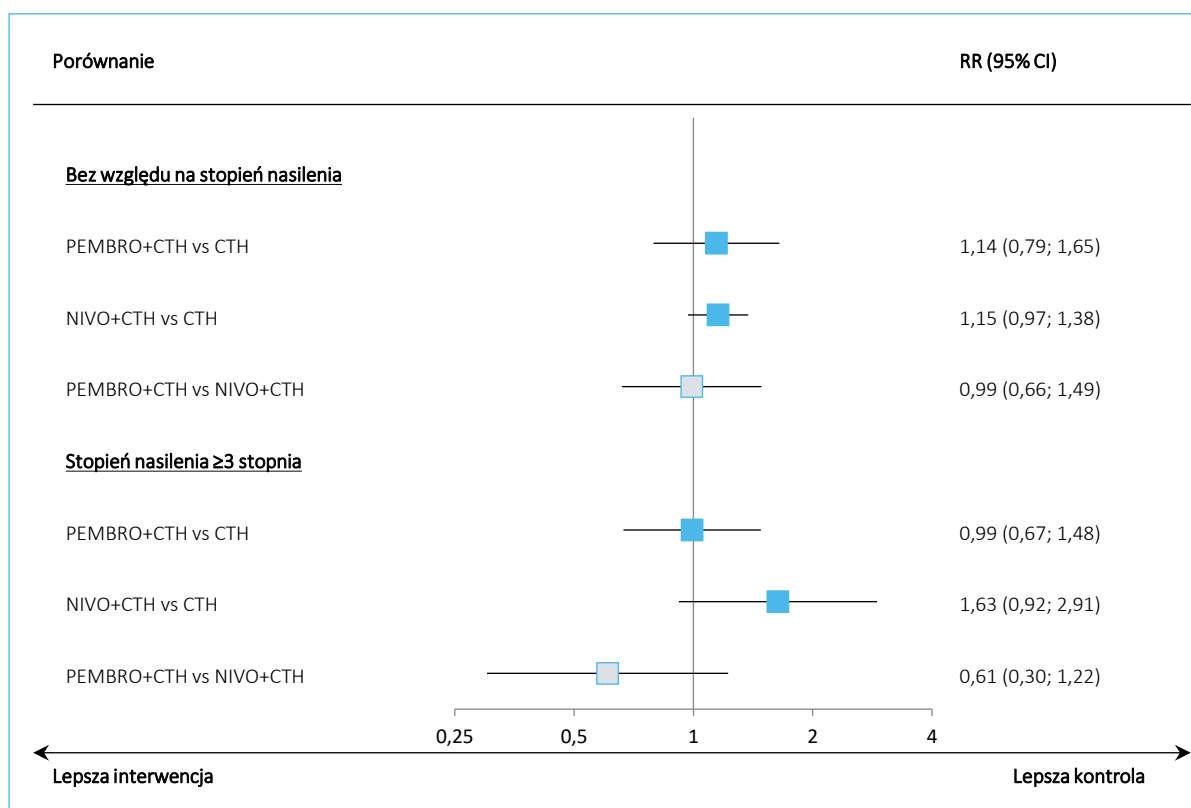
W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano podobne bezpieczeństwo obu terapii w zakresie ryzyka wystąpienia zmęczenia: RR = 0,99 (95% CI: 0,66; 1,49). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w porównaniu obu interwencji w zakresie oceny ryzyka wystąpienia zmęczenia w stopniu nasilenia 3-4 stopnia: RR = 0,61 (95% CI: 0,30; 1,22).

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono na wykresie poniżej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 19. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmęczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.9 Wymioty

Dane dotyczące ryzyka wystąpienia wymiotów podczas terapii ocenianymi schematami zebrano w tabeli poniżej. Przedstawiono zarówno wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, a także wynik samego porównania pośredniego.

Tabela 84. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia wymiotów; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	215/785 (27,4%)	175/787 (22,2%)	1,23 (1,04; 1,46) p = 0,0184	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 20 (11; 113) p = 0,0178
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	66/250 (26,4%)	71/244 (29,1%)	0,91 (0,68; 1,21) p = 0,5033	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,5030
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	281/1035 (27,1%)	246/1574 (23,9%)	1,08 (0,80; 1,45) p = 0,6094	0,02 (-0,06; 0,10) p = 0,6118

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

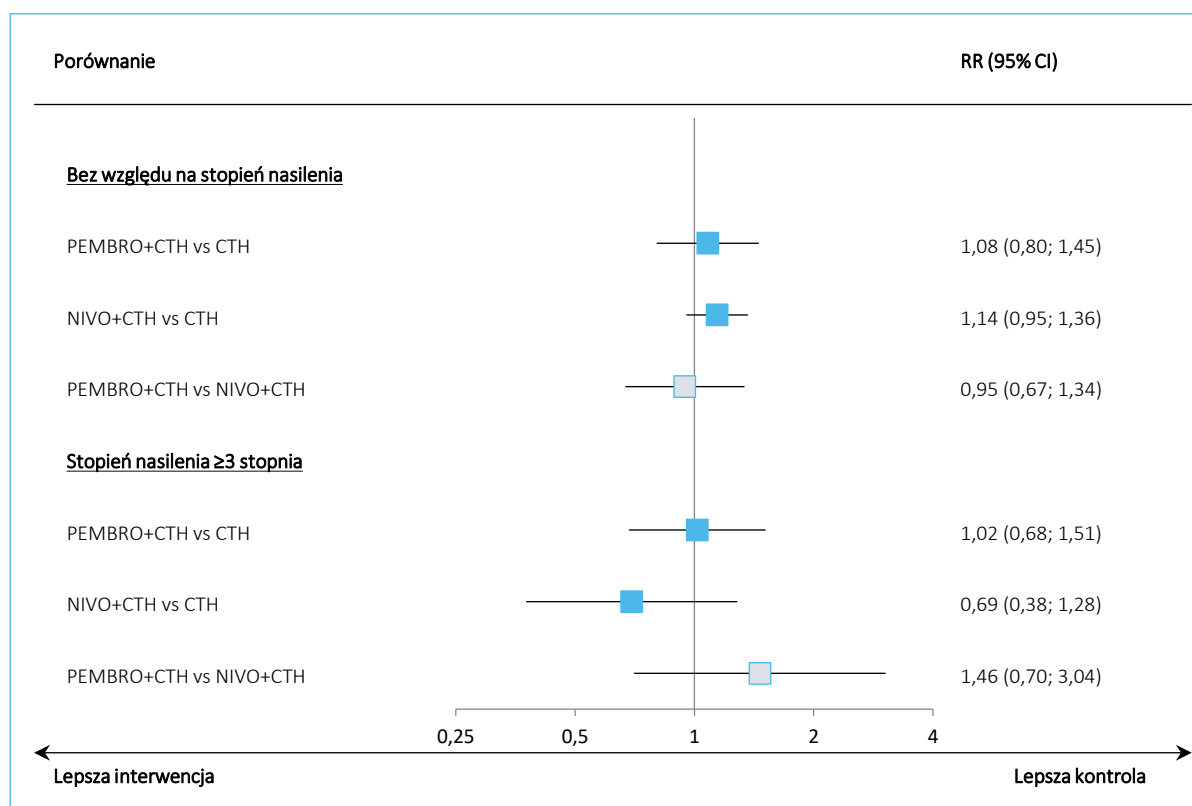
Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	199/782 (25,4%)	171/767 (22,3%)	1,14 (0,95; 1,36) p = 0,1463	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1452
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,95 (0,67; 1,34)	-0,01 (-0,10; 0,07)
Stopień nasilenia ≥3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	35/785 (4,5%)	32/787 (4,1%)	1,10 (0,69; 1,75) p = 0,7002	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7001
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	12/250 (4,8%)	14/244 (5,7%)	0,84 (0,39; 1,77) p = 0,6413	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6410
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	47/1035 (4,5%)	46/1574 (4,5%)	1,02 (0,68; 1,51) p = 0,9349	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9349
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	17/782 (2,2%)	24/767 (3,1%)	0,69 (0,38; 1,28) p = 0,2444	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2422
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			1,46 (0,70; 3,04)	0,01 (-0,01; 0,03)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu obu terapii, PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia wymiotów, co wskazywało na podobny profil bezpieczeństwa w zakresie tego ocenianego zdarzenia niepożądanego: RR = 0,95 (95% CI: 0,67; 1,34). Również, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia wymiotów w stopniu nasilenia 3 lub wyższym: RR = 1,46 (95% CI: 0,70; 3,04)

Wyniki porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 20. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia wymiotów; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



7.4.10 Zmniejszenie liczby płytek krwi

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim w zakresie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi, a także wyniki porównania pośredniego schematów PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH.

Tabela 85. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Bez względu na stopień nasilenia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	196/785 (25,0%)	177/787 (22,5%)	1,11 (0,93; 1,33) p = 0,2487	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2481
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	23/250 (9,2%)	16/244 (6,6%)	1,40 (0,76; 2,59) p = 0,2791	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2747
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	219/1035 (21,2%)	193/1574 (18,7%)	1,13 (0,96; 1,35) p = 0,1468	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1461

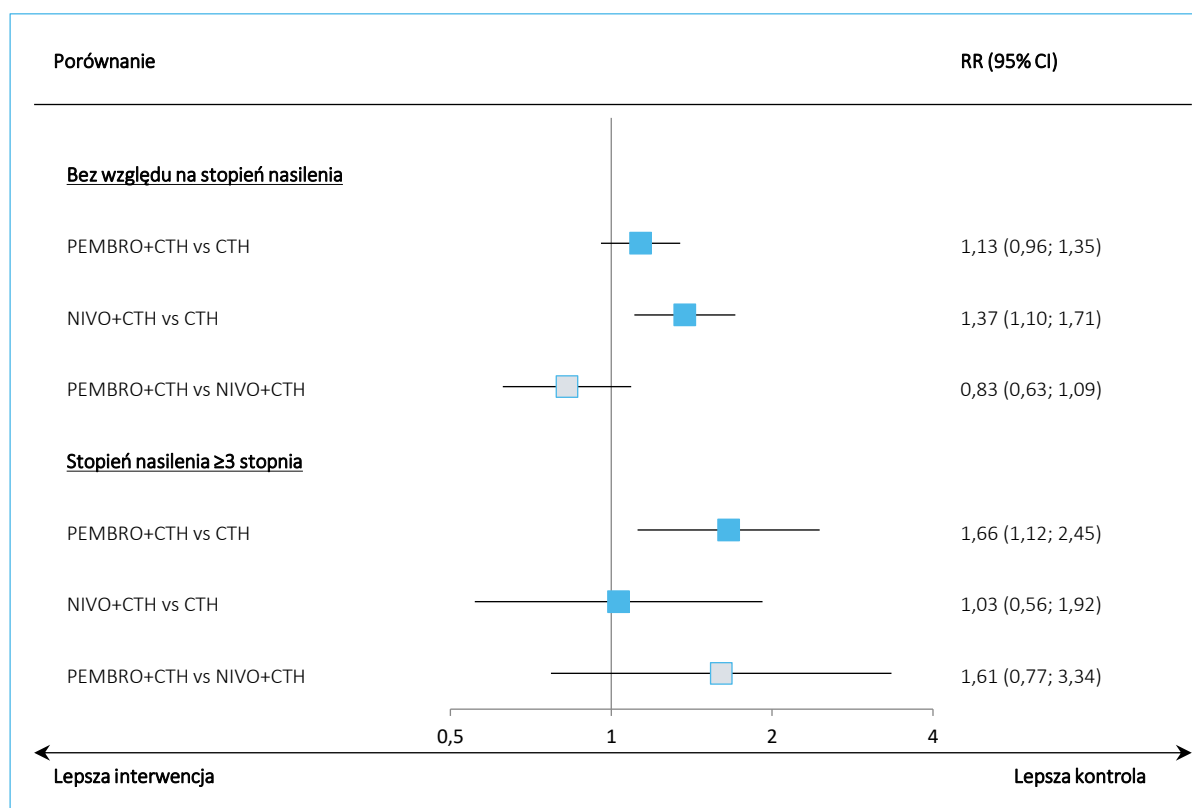
Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	161/782 (20,6%)	115/767 (15,0%)	1,37 (1,10; 1,71) p = 0,0043	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 18 (11; 56) p = 0,0039
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			0,83 (0,63; 1,09)	-0,03 (-0,08; 0,02)
Stopień nasilenia ≥3 stopnia						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEMBRO+CTH vs CTH	55/785 (7,0%)	36/787 (4,6%)	1,53 (1,02; 2,30) p = 0,0407	0,02 (0,00; 0,05) NNH = 42 (22; 796) p = 0,0388
KEYNOTE-062	Shitara 2020	PEMBRO+CTH vs CTH	8/250 (3,2%)	2/244 (0,8%)	3,90 (0,84; 18,20) p = 0,0829	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0576
Wynik metaanalizy		PEMBRO+CTH vs CTH	63/1035 (6,1%)	38/1574 (3,7%)	1,66 (1,12; 2,45) p = 0,0115	0,02 (0,01; 0,04) NNH = 42 (24; 176) p = 0,0104
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CTH vs CTH	20/782 (2,6%)	19/767 (2,5%)	1,03 (0,56; 1,92) p = 0,9196	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,9196
Porównanie pośrednie		PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH			1,61 (0,77; 3,34)	0,02 (0,00; 0,05)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi nie różniło się znamienne między analizowanymi grupami: RR = 0,83 (95% CI: 0,63; 1,09), również gdy rozpatrywano zdarzenia o przynajmniej 3 stopniu nasilenia: RR = 1,61 (95% CI: 0,77; 3,34).

Wyniki porównania pośredniego dodatkowo podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 21. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.



8 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 neutrofili (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.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 86. 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
	Rzadko	immunologiczna trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	reakcja związana z infuzją dożylną*
	Rzadko	sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	niedoczynność tarczycy*
	Często	niedoczynność kory nadnerczy*, nadczynność tarczycy*, zapalenie tarczycy*
	Niezbyt często	zapalenie przysadki mózgowej*
	Rzadko	niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
	Często	hiponatremia, hipokalcemia
	Niezbyt często	cukrzyca typu 1*
Zaburzenia psychiczne	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 mózgoworodzeniowych (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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	zapalenie naczyń*
	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	zewnętrznywzrostowa 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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Leczenie skojarzone z chemioterapią lub chemioradioterapią
	Niezbyt często	zasadowej we krwi, , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, hiperkalcemia
		zwiększenie aktywności amylazy

‡ 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 rzekomoporaźna, 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-grudkowa, wysypka grudkowa, swędząca wysypka, wysypka pęcherzykowa i wysypka w okolicy narządów płciowych);
- ciężkie reakcje skórne (wysypka złuszcząca, pęcherzyca oraz następujące reakcje stopnia ≥ 3 : zapalenie naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, złuszczone zapalenie skóry, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej, pemfigoid, świąd, świąd narządów płciowych, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamista-grudkowa, wysypka świądowa, wysypka krostkowa, martwica skóry i wykwity 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);

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- zapalenie nerek (autoimmunologiczne zapalenie nerek, zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, cewkowo-śródmiąższowe 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

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

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 niepłaskonabłonkowym 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 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.

9 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 ramach dokumentów publikowanych przez komisję PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) odnaleziono informacje o sygnałach bezpieczeństwa zgłaszanych w związku ze stosowaniem produktu KEYTRUDA – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 87. Sygnały bezpieczeństwa dotyczące produktu KEYTRUDA zgłaszane komisji PRAC.

Sygnał bezpieczeństwa	Data spotkania komisji PRAC	Źródło
Wrzody żołądka	11-14 czerwca 2019 r.	PRAC 2019
Endokrynopatie związane z układem immunologicznym	30 września do 3 października 2019 r.	PRAC 2019a
Gruźlica	2-5 września 2019 r.	PRAC 2019b, PRAC 2020, PRAC 2020a
	13-16 stycznia 2020 r.	
	9-12 marca 2020 r.	
Zespół Sjogrena	11-14 maja 2020 r.	PRAC 2020b, PRAC 2020c
	28 września do 1 października 2020 r.	
Zapalenie naczyń (<i>vasculitis</i>)	31 sierpnia do 3 września 2020 r.	PRAC 2020d, PRAC 2020e
	23-26 listopada 2020 r.	
Zapalenie pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym (<i>immune mediated cystitis</i>)	26-29 października 2020 r.	PRAC 2020f, PRAC 2021, PRAC 2021a
	3-6 maja 2021 r.	
	5-8 lipca 2021 r.	
Twardzina układowa (<i>systemic scleroderma</i>)	11-14 stycznia 2021 r.	PRAC 2021b
	7-10 kwietnia 2021 r.	
Zespół paranowotworowy (<i>paraneoplastic neurological syndrome</i>)	6-9 kwietnia 2021 r.	PRAC 2021c
Zespół nieszczelności naczyń włosowatych (<i>capillary leak syndrome</i>)	6-9 lutego 2023 r.	PRAC 2023, PRAC 2023a
	5-8 czerwca 2023 r.	
Niewydolność trzustki	28-31 sierpnia 2023 r.	PRAC 2023b, PRAC 2024
	5-8 lutego 2024 r.	
Celiakia	5-8 lutego 2024 r.	PRAC 2024, PRAC 2024a
	8-11 kwietnia 2024 r.	
Mikroangiopatia zakrzepowa	8-11 lipca 2024 r.	PRAC 2024b, PRAC 2025
	13-16 stycznia 2025 r.	
Twardzina, twardzina ograniczona (<i>morphea</i>)	7-10 kwietnia 2025 r.	PRAC 2025a

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 56373 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem preparatu KEYTRUDA (stan na 24 sierpnia 2025 r.). Do najczęstszych (5 najczęstszych) należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 12528; 22,2%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 11087; 19,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 9876; 17,5%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 9604; 17,0%) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 8076; 14,3%) (*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 181571 działaniach niepożądanych u 94581 chorych stosujących pembrolizumab (stan na 24 sierpnia 2025 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych (5 najczęstszych) odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 23878; 13,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 17191; 9,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 15326; 8,4%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 14593; 8,0%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 13052; 7,2%) (*VigiAccess* 2025).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 25 sierpnia 2025 r.) odnotowano łącznie 56027 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 46419 (82,9%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 10785 (19,2%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu preparatu KEYTRUDA, należały (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 16574; 29,6%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 10451; 18,7%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 9652; 17,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 9158; 16,3%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 8050; 14,4%) (*FAERS* 2025).

Data ostatniego dostępu: 25 sierpnia 2025 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających preparat Keytruda (pembrolizumab), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Poszukiwano aktualnie trwających badań, w których oceniano pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i pochodnej fluoropirymidyny, u pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z brakiem nadekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz z ekspresją PD-L1, nie otrzymujących wcześniej systemowego leczenia w ramach choroby zaawansowanej.

W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „(keytruda OR pembrolizumab) AND ((gastric OR stomach OR esophagogastric junction OR gastroesophageal junction) AND cancer AND (HER2 negative OR HER2-))”. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 sierpnia 2025 r. i otrzymano 48 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 4 wyniki w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy, wykluczano również 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 uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Badania w toku oceniające preparat Keytruda.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04249739	Phase II Study of Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx)(HER2 Negative ARM) or Pembrolizumab + Trastuzumab+ Capecitabine/Cisplatin (HER2 Positive ARM) in Metastatic GC as First-line Treatment	▪ Metodyka: badanie 1 ramiennie (2 osobne, nie porównywane ze sobą kohorty), II fazy bez zaślepienia ▪ Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej pembrolizumab + kapecytabina+oksaliplatyna, w leczeniu 1 linii pacjentów z zaawansowanym, HER2-gruczolakorakiem żołądka	▪ Data rozpoczęcia: 29 września 2020 r. ▪ Data zakończenia: 6 lutego 2024 (zakończenie głównej analizy), marzec 2025 r. (planowana data zakończenia) ▪ Liczba uczestników: 93 ▪ Sponsor: Samsung Medical Center

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		lub połączenia przełykowo-żołądkowego (w badaniu oceniano dodatkowo drugą kohortę, z rakiem HER2+ i skojarzeniem z trastuzumabem)	▪ Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

12 Wyniki

Do raportu włączono 6 przeglądów systematycznych: *Cai 2025*, *Deng 2025*, *Guo 2022*, *Mansoor 2025*, *Zhang 2025* i *Zhang 2025a*. Większość z nich skupiała się na ocenie skojarzenia inhibitorów PD-1 z chemioterapią w terapii pierwszej linii leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, natomiast opracowanie *Cai 2025* oceniało różne rodzaje terapii, a badanie *Mansoor 2025* skupiało się konkretnie na ocenie pembrolizumabu. We wszystkich zaprezentowano dane w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 . W przeglądach, w których wzięto pod uwagę tylko badanie *KEYNOTE-062* nie odnotowano istotnych różnic między immunochemioterapią z udziałem pembrolizumabu w porównaniu do samej chemioterapii pod względem oceny OS, PFS, ORR, jak i AEs w 3 stopniu nasilenia. Z kolei w opracowaniach, w których wykonano metaanalizę (klasyczną lub sieciową) badań *KEYNOTE-062* i *KEYNOTE-859* istotne różnice na korzyść terapii z udziałem pembrolizumabu wykazano zarówno dla oceny przeżycia całkowitego, jak i przeżycia bez progresji choroby – w opracowaniu *Deng 2025* wyniki metaanalizy sieciowej dla OS wykazały HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,001$, a dla PFS HR = 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85), $p < 0,001$, w badaniu *Mansoor 2025* HR dla OS w ramach metaanalizy klasycznej wyniósł 0,77 (95% CI: 0,68; 0,89), a w przeglądzie *Zhang 2025* HR dla OS na podstawie metaanalizy sieciowej wyniósł 0,78 (95% CI: 0,70; 0,86). Dodatkowo w przeglądzie systematycznym *Zhang 2025a* nie stwierdzono istotnych różnic między Pembro+CTH, a Nivo+CTH pod względem średniej różnicy median w analizie OS i PFS w podgrupie chorych z CPS ≥ 5 .

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.

Ponadto w niniejszym opisie zdecydowano się również wymienić takie przeglądy systematyczne, w których podano jedynie wyniki dotyczące podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 w postaci CPS ≥ 1 z pojedynczych badań, a mianowicie *KEYNOTE-062* i *KEYNOTE-859*. Takich opracowań było 20: *Beshr 2024*, *Chang 2022*, *da Silva 2021*, *Fan 2023*, *Fei 2023*, *Kamposioras 2021*, *Leone 2024*, *Li 2024*, *Liu 2022*, *Liu 2023*, *Noori 2022*, *Piao 2025*, *Pu 2025*, *Shaibu 2024*, *Theophilus 2024*, *Wan 2024*, *Wang 2024*, *Yue 2024*, *Zhang 2024* i *Zhang 2024a*. Nie opisano ich szczegółowo, natomiast ogółem wskazano w nich, że w badaniu *KEYNOTE-062* nie odnotowano znamienych różnic między pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w odniesieniu do samej CTH pod

względem oceny przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji, natomiast częstość uzyskiwania odpowiedzi była istotnie większa podczas terapii pembrolizumabem, a w przypadku oceny większości zdarzeń niepożądanych różnice między wymienionymi grupami nie były znamienne, choć dla niektórych zdarzeń w 3-4. stopniu nasilenia stwierdzono ich znamienne mniejszy odsetek podczas terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu. Z kolei w przeglądach, w których opisywano próbę KEYNOTE-859 wykazano, że skojarzenie pembrolizumabu i chemioterapii w porównaniu do samej chemioterapii znamienne wydłuża przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Stwierdzono także istotnie większy odsetek odpowiedzi podczas terapii skojarzonej z udziałem pembrolizumabu.

Pembrolizumab + chemioterapia vs chemioterapia + placebo – metaanaliza badań z randomizacją KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062

Badania KEYNOTE-859 (NCT03675737) i KEYNOTE-062 (NCT02494583) to próby z randomizacją klinicznymi III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w porównaniu z samą chemioterapią standardową.

Populację docelową stanowią pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Jednak, do badania KEYNOTE-859 włączano zarówno chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1. Wymagano jedynie, aby przed randomizacją wynik CPS, określający poziom ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacji: CPS: <1 vs ≥ 1). Niemniej, autorzy zaplanowali wykonanie analizy skuteczności dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 i dla najważniejszych punktów końcowych wyodrębniono wyniki dla tej grupy chorych. Do próby KEYNOTE-062 natomiast kwalifikowano wyłącznie pacjentów z CPS ≥ 1 i w tym przypadku populacja ogólna badania była w pełni zgodna z populacją docelową niniejszej analizy, pod względem ekspresji PD-L1. W analizie własnej, prezentowano wyniki obu badań odnoszące się do pacjentów z CPS ≥ 1 i ich podgrup. Liczebność grup uwzględnionych w ocenie wyniosła:

- 618 chorych z grupy PEMBRO+CTH vs 617 chorych z grupy PBO+CTH, z badania KEYNOTE-859,
- 257 osób z grupy interwencji vs 250 pacjentów z grupy kontrolnej, z próby KEYNOTE-062.

W dostępnych źródłach odnaleziono wyniki trzech analiz badania KEYNOTE-859:

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- analiza zaplanowana jako analiza *interim* dla OS, opisana w publikacji głównej *Rha 2023a* (mediana obserwacji 31,0 miesiąca; DCO 03.10.202); ze względu na fakt, że już w tej analizie wykazano istotną przewagę ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad komparatorem (PBO+CTH) w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, odstąpiono od testowania hipotez w kolejnych analizach
- analiza uaktualniona o dodatkowe 11 miesięcy obserwacji (mediana obserwacji 41,6 miesiąca; DCO 22.08.2023),
- analiza uaktualniona, uwzględniająca łącznie około 4,5 roku obserwacji (mediana obserwacji 54,8 miesiąca; DCO 27.09.2024).

Natomiast, ze strony próby *KEYNOTE-062* dostępne były wyniki następujących analiz:

- analiza końcowa, opisana w publikacji głównej *Shitara 2020* (mediana obserwacji 29,4 miesiąca; DCO 26.03.2019),
- analiza uaktualniona, uwzględniająca dodatkowe 25 miesięcy obserwacji ((mediana obserwacji 54,3 miesiąca; DCO 19.04.2021).

Tam, gdzie było to możliwe, obok przedstawienia danych pierwotnych z analizowanych badań, prezentowano wyniki metaanaliz opierających się na wynikach prób *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*. Biorąc pod uwagę, cel i charakterystykę prowadzonych analiz oraz czas obserwacji leczonych pacjentów, w metaanalizach uwzględniano wyniki analiz, opisanych w publikacjach głównych dla każdej z prób (około 30-miesięczna mediana obserwacji) albo analizy, uwzględniające najdłuższe dostępne okresy obserwacji (z medianą obserwacji wynoszącą około 54 miesięcy).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W badaniu *KEYNOTE-859*, wyniki wszystkich wykonanych analiz wskazywały na istotne wydłużenie OS u pacjentów leczonych PEMBRO+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej; kolejno HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84), $p < 0,0001$ dla analizy głównej, HR = 0,75 (95% CI: 0,66; 0,85) dla analizy zaktualizowanej, wykonanej przy medianie obserwacji równej 41,6 miesiąca oraz HR = 0,74 (95% CI: 0,66; 0,84) dla analizy uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji. W badaniu *KEYNOTE-062* natomiast odnotowano, że mediana OS była dłuższa w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej (12,5 vs 11,1 miesiąca), jednak zarówno w analizie końcowej, jak i w analizie uaktualnionej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji, różnice między grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej,

odpowiednio: HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), p = 0,05 oraz HR = 0,85 (95% CI: 0,71; 1,02). Było to jednak badanie o ograniczonej mocy statystycznej, co znacznie utrudniało możliwości wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Wyniki wykonanych metaanaliz, opierających się na danych pochodzących z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii PEMBRO+CTH w porównaniu do samej chemioterapii, w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego leczonych pacjentów, co zaobserwowano w obu wykonanych wariantach analiz, zarówno przy uwzględnieniu danych pochodzących z analiz głównych, jak i analiz dotyczących najdłuższych okresów obserwacji; kolejno: HR = 0,77 (95% CI: 0,69; 0,86), p <0,0001 oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), p <0,0001.

Ponadto, w ramach analizy OS odnotowano następujące wyniki:

- wśród pacjentów z CPS ≥ 1 leczonych PEMBRO+CTH prawdopodobieństwo przeżycia w czasie było o kilka punktów procentowych wyższe w porównaniu do grupy chorych otrzymujących PBO+CTH; badanie *KEYNOTE-859*: 12-mies. OS: 52% vs 46%, 24-mies. OS na 30% vs 18%, próba *KEYNOTE-062*: 12-mies. OS: 52,9% vs 45,6%, 24-mies.: 24,5% vs 18,8%,
- w badaniu *KEYNOTE-859*, w podgrupach wyróżnionych w zależności od wartości CPS wyniki były spójne z analizą główną i w większości podgrup odnotowano istotną statystycznie przewagę terapii PEMBRO+CTH nad kontrolą w zakresie OS,
- w badaniu *KEYNOTE-062*, wśród pacjentów z CPS ≥ 10 albo CPS 1-9 wyniki były spójne z analizą główną, ale podobnie jak w populacji ogólnej nie przekroczyły progu znamienności statystycznej,
- w próbie *KEYNOTE-859* w podgrupach wyróżnionych pod względem wybranych cech klinicznych i demograficznych wyniki były spójne z analizą główną i w prawie wszystkich, podobnie jak w całej analizowanej populacji, obserwowano istotną przewagę PEMBRO+CTH nad kontrolą w odniesieniu do OS,
- w badaniu *KEYNOTE-062*, w zakresie analizy OS w podgrupach wyróżnionych względem wybranych cech demograficznych i klinicznych spójnie obserwowano przewagę ocenianej interwencji nad kontrolą lub brak różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego (OS).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W badaniu *KEYNOTE-859*, wśród pacjentów z CPS ≥ 1 odnotowano istotną przewagę PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w zakresie PFS; HR = 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), p <0,0001 dla analizy głównej, HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,83) dla analizy uaktualnionej (DCO 22.08.2023)

oraz HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82) dla analizy uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji (DCO 27.09.2024). Natomiast, w badaniu *KEYNOTE-062* w obu wykonanych analizach nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji (PEMBRO+CTH) nad kontrolą, kolejno: HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,02), $p = 0,04$ dla analizy końcowej oraz HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01) dla analizy uaktualnionej o dodatkowe 25 miesięcy obserwacji. Było to badanie o ograniczonej mocy statystycznej, co znacznie utrudniało możliwości wykazywania istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

W metaanalizach, uwzględniających dane pochodzące z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono istotnie wyższą skuteczność terapii PEMBRO+CTH w porównaniu do kontroli w zakresie PFS, wyniki obu wariantów analiz były spójne; HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu w obliczeniach danych pochodzących z analiz głównych obu badań oraz HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84), $p < 0,0001$ przy uwzględnieniu danych dotyczących najdłuższych okresów obserwacji.

Odpowiedź na leczenie. W analizach głównych dla ocenianych prób, odsetki ORR były wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; odpowiednio 52% vs 43% w badaniu *KEYNOTE-859* oraz 48,6% vs 37,2% w próbie *KEYNOTE-062*. Stwierdzono, że leczenie PEMBRO+CTH było związane ze znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR niż kontrola; zarówno przy uwzględnieniu w ocenie wyników pojedynczych prób: RR = 1,22 (95% CI: 1,09; 1,38), $p = 0,0009$, NNT = 11 w badaniu *KEYNOTE-859*, RR = 1,31 (95% CI: 1,07; 1,60), $p = 0,0101$, NNT = 9 w próbie *KEYNOTE-062*, jak i w metaanalizie obu badań: RR = 1,24 (95% CI: 1,12; 1,38), $p < 0,0001$, NNT = 10. Przy uwzględnieniu w ocenie poszczególnych składowych ORR odnotowano, że prawdopodobieństwo uzyskania CR albo PR również było wyższe wśród chorych leczonych PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej.

W uaktualnionych analizach dla badania *KEYNOTE-859*, odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymywały się na zbliżonym poziomie, nadal obserwowano istotne statystycznie, około 1,2 razy wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie PBO+CTH.

Wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-859* mediana DoR wyniosła 8,3 miesiąca dla grupy PEMBRO+CTH oraz 5,6 miesiąca dla grupy PBO+CTH, a 24-miesięczne DoR odpowiednio 30,0% vs 11,1%. Natomiast, w badaniu *KEYNOTE-062* mediany DoR wyniosły 6,8 miesiąca dla obu porównywanych grup chorych, a 12-miesięczne DoR: 34% dla grupy interwencji oraz 20% dla grupy kontrolnej.

HRQoL. W badaniu *KEYNOTE-062*, w analizie HRQoL prowadzonej w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22, po 18 tygodniach od rozpoczęcia terapii PEMBRO+CTH lub PBO+CTH odnotowano następujące wyniki:

- ogólna jakość życia pacjentów leczonych PEMBRO+CTH utrzymywała się na poziomie zbliżonym do wyjściowego (LSM = -0,09 pkt. [95% CI: -3,36; 3,19]), natomiast wśród pacjentów włączonych do grupy kontrolnej odnotowano niewielką poprawę w tym zakresie (LSM = -2,07 pkt. [95% CI: -5,43; 1,29]); nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy PEMBRO+CTH i PBO+CTH w zakresie wpływu na ogólną jakość życia leczonych pacjentów; różnica = 1,98 pkt. (95% CI: -2,34; 6,31).
- w obu analizowanych grupach chorych stwierdzono poprawę w zakresie średniego nasilenia bólu; w grupie PEMBRO+CTH LSM = -10,12 pkt. (95% CI: -13,08; -7,17), w grupie kontrolnej: LSM = -3,56 pkt. (95% CI: -6,61; -0,51); obserwowana poprawa w zakresie natężenia bólu była wyraźnie większa w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; różnica = -6,56 pkt. (95% CI: -10,5; -2,58).

Analiza Q-TWiST. W analizie uwzględniającej maksymalnie 56 miesięcy obserwacji, stwierdzono, że czas przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia, skorygowany o jakość życia (Q-TWiST) był istotnie dłuższy w grupie leczonej PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej, różnica wyniosła 3,98 mies. (95% CI: 2,60; 5,43) albo 3,50 mies. (95% CI: 2,02; 4,88), w zależności od parametrów przyjętych w analizie. W obu wykonanych analizach, przekładało się to na wyraźne, klinicznie istotne wydłużenie Q-TWiST, dla grupy PEMBRO+CTH, względem grupy kontrolnej. względna różnica na korzyść ocenianej interwencji (PEMBRO+SoC) wyniosła 25,34% (95% CI: 16,04; 26,26) lub 22,27% (95% CI: 12,65; 32,52).

Bezpieczeństwo

Zarówno w badaniu *KEYNOTE-859*, jak i próbie *KEYNOTE-062*, zaplanowano wykonanie analiz bezpieczeństwa wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Jako że do badania *KEYNOTE-062* kwalifikowano wyłącznie pacjentów z CPS ≥ 1 , w tym przypadku populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa była w pełni zgodna z poszukiwaną populacją. Natomiast, w badaniu *KEYNOTE-859* w analizie bezpieczeństwa uwzględniono populację niewyselekcjonowaną pod względem statusu ekspresji PD-L1 i nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 . Jednak, biorąc pod uwagę ograniczenia w dostępności danych, ze strony badania *KEYNOTE-859*, w

niniejszej analizie klinicznej uwzględniono dane dotyczące bezpieczeństwa dla całej populacji leczonej, mieszanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, co stanowiło jedyną możliwość wykorzystania danych dotyczących bezpieczeństwa z tej próby. Należy zaznaczyć, że większość badanej populacji KEYNOTE-859 stanowili pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, CPS ≥ 1 (około 78%). Ostatecznie, liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła:

- badanie KEYNOTE-859: 785 pacjentów leczonych PEMBRO+CTH vs 787 chorych leczonych PBO+CTH,
- badanie KEYNOTE-062: 250 chorych z grupy interwencji vs 244 pacjentów z grupy kontrolnej.

Na potrzeby analizy własnej, poszukiwano danych dotyczących bezpieczeństwa dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. Jednak, ze względu na fakt, że wyniki najbardziej aktualnych analiz były dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych, dostępność danych dla tych analiz była ograniczona. W związku z tym, za wyjątkiem ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, większość prezentowanych poniżej danych pochodzi z publikacji głównych.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę metaanalizy, które przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, dla najdłuższych okresów obserwacji, stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas leczenia PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, RR = 1,01 (95% CI: 0,99; 1,02), p = 0,3853. Dla większości pozostałych kategorii AEs, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej:

- TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; RR = 1,07 (95% CI: 1,02; 1,12), p = 0,0072, NNH = 17,
- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,32 (95% CI: 1,15; 1,51), p = 0,0001, NNH = 13,
- TRAEs, dowolnego stopnia nasilenia; RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05), p = 0,0360, NNH = 47,
- TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; RR = 1,13 (95% CI: 1,05; 1,21), p = 0,0010, NNH = 15,
- TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,37 (95% CI: 1,17; 1,61), p < 0,0001, NNH = 14.

Nie stwierdzono znamiennych różnic w pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, RR = 1,15 (95% CI: 0,85; 1,56), p = 0,3649 dla TEAEs prowadzących do zgonu oraz RR = 0,68 (95% CI: 0,34; 1,37), p = 0,2831 dla TRAEs prowadzących do zgonu.

Ponadto, wśród pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-859, leczonych PEMBRO+CTH zaobserwowano istotnie wyższe ryzyko występowania dowolnych AEs o podłożu immunologicznym oraz AEs o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia, w porównaniu do grupy kontrolnej, kolejno: RR = 2,33 (95% CI: 1,90; 2,85), $p < 0,0001$, NNH = 6 oraz RR = 3,08 (95% CI: 1,70; 5,58), $p = 0,0002$, NNH = 28. Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania AEs o podłożu immunologicznym w ≥ 3 stopniu nasilenia albo takich zdarzeń, prowadzących do zgon.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa przedstawiona w publikacji głównej dla badania KEYNOTE-859 wskazywała ponadto na istotnie częstsze występowanie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych oraz SAEs, uznanych za związane z leczeniem wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH w porównaniu do grupy kontrolnej; odpowiednio RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,26), $p = 0,0425$, NNH = 20 oraz RR = 1,26 (95% CI: 1,04; 1,53), $p = 0,0178$, NNH = 21. Ponadto, w grupie interwencji znamienne częściej niż w grupie kontrolnej występowały:

- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,26 (95% CI: 1,08; 1,47), $p = 0,0031$, NNH = 15,
- TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,76), $p = 0,0233$, NNH = 26,
- TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku; RR = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,42), $p = 0,0226$, NNH = 20,
- TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; RR = 1,31 (95% CI: 1,09; 1,58), $p = 0,0033$, NNH = 16,
- TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO; RR = 1,70 (95% CI: 1,17; 2,49), $p = 0,0057$, NNH = 28,
- TEAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego chemioterapeutyku; RR = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48), $p = 0,0313$, NNH = 23,
- TRAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia (dowolnym lekiem); RR = 1,17 (95% CI: 1,08; 1,27), $p = 0,0001$, NNH = 11,
- SAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku; RR = 1,32 (95% CI: 1,00; 1,74), $p = 0,0482$, NNH = 32,
- ciężkie (*serious*) TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku; RR = 1,60 (95% CI: 1,06; 2,42), $p = 0,0241$, NNH = 38,

- ciężkie (*serious*) TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO lub PBO; RR = 1,66 (95% CI: 1,06; 2,60), p = 0,0275, NNH = 42.

TEAEs. W badaniu *KEYNOTE-859* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH w zakresie ryzyka występowania jakichkolwiek TEAEs. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (dowolnego stopnia) należały: nudności, niedokrwistość, biegunka i wymioty. Spośród wymienionych AEs, niedokrwistość i wymioty występowały znacząco częściej wśród pacjentów leczonych PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; odpowiednio: RR = 1,15 (95% CI: 1,02; 1,31), p = 0,0240, NNH = 18 oraz RR = 1,26 (95% CI: 1,08; 1,47), p = 0,0028, NNH = 15. Natomiast ryzyko wystąpienia nudności oraz biegunki było porównywalne dla obu grup chorych; kolejno: RR = 1,00 (95% CI: 0,90; 1,12), p = 0,9626 oraz RR = 1,11 (95% CI: 0,96; 1,27), p = 0,1558. Spośród pozostałych zdarzeń uwzględnionych w ocenie, istotnie częściej w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie PBO+CTH występowały jeszcze:

- zwiększenie aktywności AST; RR = 1,35 (95% CI: 1,10; 1,64), p = 0,0032, NNH = 17,
- zwiększenie aktywności ALT; RR = 1,38 (95% CI: 1,08; 1,76), p = 0,0098, NNH = 22,
- hipalbuminemia; RR = 1,39 (95% CI: 1,11; 1,75), p = 0,0049, NNH = 20,
- niedoczynność tarczycy; RR = 3,54 (95% CI: 2,45; 5,11), p < 0,0001, NNH = 10,
- hipokaliemia; RR = 1,35 (95% CI: 1,04; 1,75), p = 0,0239, NNH = 26,
- podwyższone stężenie bilirubiny w krwi; RR = 1,50 (95% CI: 1,13; 1,99), p = 0,0054, NNH = 23,
- gorączka; RR = 1,51 (95% CI: 1,10; 2,07), p = 0,0098, NNH = 27,
- wysypka; RR = 1,80 (95% CI: 1,24; 2,62), p = 0,0020, NNH = 25,
- świąd; RR = 3,10 (95% CI: 1,92; 5,02), p < 0,0001, NNH = 18,
- zakażenia dróg moczowych. RR = 1,82 (95% CI: 1,09; 3,04), p = 0,0212, NNH = 44.

Nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku występowania pozostałych TEAEs, w dowolnym stopniu nasilenia.

Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, stwierdzono, że w grupie interwencji znacząco częściej niż w grupie kontrolnej występowały dowolne TEAEs (RR = 1,08 [95% CI: 1,02; 1,15], p = 0,0123, NNH = 18), obwodowa neuropatia czuciowa (RR = 2,76 [95% CI: 1,23; 6,16], p = 0,0133, NNH = 56), hipokaliemia (RR = 1,62 [95% CI: 1,04; 2,50], p = 0,0311, NNH = 42), zapalenie płuc (*pneumonia*) (RR = 2,01 [95% CI: 1,04; 3,87], p = 0,0384, NNH = 61), zapalenie okrężnicy (RR = 4,01 [95% CI: 1,35; 11,94], p = 0,0126, NNH = 66) i zwiększenie aktywności GGTP (RR = 3,26 [95% CI: 1,07; 9,95], p = 0,0381,

NNH = 88). Natomiast, ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej było znamienne niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej ((RR = 0,39 [95% CI: 0,19; 0,79], p = 0,0097, NNT = 50). Dla większości ocenianych TEAEs ≥ 3 stopnia, nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH) w zakresie ryzyka ich występowania.

TRAEs. Biorąc pod uwagę metaanalizy, przeprowadzone z wykorzystaniem danych pochodzących z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek TRAEs było nieco wyższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Zarówno w grupie PEMBRO+CTH, jak i w grupie PBO+CTH do najczęstszych poszczególnych TRAEs należały nudności, biegunka i niedokrwistość. Ryzyko występowania wymienionych zdarzeń nie różniło się znamienne pomiędzy ocenianymi grupami: RR = 1,05 (95% CI: 0,95; 1,15), p = 0,3365 dla nudności, RR = 1,14 (95% CI: 0,99; 1,30), p = 0,0640 dla biegunki oraz RR = 1,13 (95% CI: 1,00; 1,29), p = 0,0585 dla niedokrwistości. Spośród pozostałych zdarzeń, w grupie PEMBRO+CTH istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały: zmniejszenie liczby neutrofilów (RR = 1,20 [95% CI: 1,02; 1,41], p = 0,0286, NNH = 25), zespół erytrodyssestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 1,18 [95% CI: 1,00; 1,38], p = 0,0493 NNH = 28), niedoczynność tarczycy (RR = 3,40 [95% CI: 2,41; 4,81], p < 0,0001, NNH = 12), wysypka (RR = 2,12 [95% CI: 1,46; 3,07], p = 0,0001, NNH = 24), świąd (RR = 2,49 [95% CI: 1,59; 3,89], p = 0,0001, NNH = 27). Jednak, większość ocenianych zdarzeń występowała z porównywalną częstością w obu grupach chorych.

Przy uwzględnieniu TRAEs, dla których były dostępne wyniki tylko z pojedynczych badań, odnotowano, że w grupie PEMBRO+CTH istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowały odchylenia takie jak, zwiększenie aktywności AST (RR = 1,37 [95% CI: 1,08; 1,73], p = 0,0094, NNH = 22) lub ALT (RR = 1,53 [95% CI: 1,15; 2,05], p = 0,0038, NNH = 22) oraz podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi (RR = 1,53 [95% CI: 1,09; 2,15], p = 0,0134, NNH = 29), a także gorączka (RR = 2,21 [95% CI: 1,21; 4,03], p = 0,0100, NNH = 44). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pozostałych zdarzeń.

Biorąc pod uwagę metaanalizy, przeprowadzone z wykorzystaniem danych z badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*, stwierdzono, że ryzyko występowania jakichkolwiek TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 1,13 (95% CI: 1,05; 1,21), p = 0,0008, NNH = 14. Jednak przy uwzględnieniu częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, w większości przypadków nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, a odsetki pacjentów ze zdarzeniem wynosiły od kilku do kilkunastu procent. Jedyne istotne

statystycznie różnice dotyczyły zmniejszenia liczby płytek krwi (RR = 1,66 [95% CI: 1,12; 2,45], $p = 0,0115$, NNH = 42), leukopenii (RR = 4,94 [95% CI: 1,09; 22,48], $p = 0,0389$, NNH = 131) i obwodowej neuropatii czuciowej (RR = 3,00 [95% CI: 1,39; 6,49], $p = 0,0053$, NNH = 61).

Przy uwzględnieniu zdarzeń, dla których dostępne były tylko wyniki pojedynczych badań, zaobserwowano ponadto, że w grupie badanej ryzyko występowania zapalenia okrężnicy (RR = 4,01 [95% CI: 1,35; 11,94], $p = 0,0126$, NNH = 66) i zmniejszenia liczby limfocytów (RR = 5,01 [95% CI: 1,10; 22,80], $p = 0,0370$, NNH = 99) było statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, a ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń było porównywalne w obu grupach chorych.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem. Zgodnie z oczekiwaniami, AEs o podłożu immunologicznym, występowały istotnie częściej w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej; RR = 2,96 (95% CI: 2,37; 3,69), $p < 0,0001$, NNH = 6. Przy uwzględnieniu w ocenie poszczególnych rodzajów zdarzeń odnotowano ponadto, że w grupie PEMBRO+CTH statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej występowały niedoczynność (RR = 3,38 [95% CI: 2,44; 4,67], $p < 0,0001$, NNH = 10) albo nadczynność tarczycy (RR = 4,11 [95% CI: 2,28; 7,40], $p < 0,0001$, NNH = 25), zapalenie okrężnicy (RR = 2,33 [95% CI: 1,28; 4,24], $p = 0,0057$, NNH = 52), nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) (RR = 4,12 [95% CI: 1,91; 8,87], $p = 0,0003$, NNH = 42), zapalenie tarczycy (RR = 7,63 [95% CI: 1,40; 41,68], $p = 0,0190$, NNH = 104), niewydolność kory nadnerczy (RR = 5,96 [95% CI: 1,34; 26,49], $p = 0,0190$, NNH = 104) i poważne reakcje skórne (RR = 9,93 [95% CI: 2,33; 42,26], $p = 0,0019$, NNH = 58). Natomiast, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki czy cukrzyca typu 1 występowały z podobną częstością w obu grupach chorych. Ryzyko występowania reakcji związanych z wlewem nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH); RR = 1,15 (95% CI: 0,76; 1,74).

Ryzyko występowania dowolnych AEs o podłożu immunologicznym, ≥ 3 stopnia nasilenia było istotnie wyższe w grupie PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej; RR = 4,46 (95% CI: 2,65; 7,49), $p < 0,0001$, NNH = 18. Natomiast, przy uwzględnieniu poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych, istotnie statystycznie różnice dotyczyły jedynie występowania zapalenia okrężnicy (RR = 4,76 [95% CI: 1,63; 13,93], $p = 0,0044$, NNH = 53) i poważnych reakcji skórnych (RR = 12,03 [95% CI: 1,57; 92,30], $p = 0,0167$, NNH = 72). Częstość występowania pozostałych AEs nie różniła się statystycznie pomiędzy grupami, a odsetki pacjentów ze zdarzeniem były niskie zarówno w grupie PEMBRO+CTH, jak i w grupie kontrolnej.

Badanie bez randomizacji KEYNOTE-059 – PEMBRO + CTH

Badanie KEYNOTE-059 (NCT02335411) to prospektywne, międzynarodowe badanie kliniczne bez randomizacji oceniające terapię pembrolizumabem w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO + CTH) u chorych na raka żołądka (GC) lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), w pierwszej linii leczenia. Badanie składa się z 3 kohort, spośród których tylko kohorta 2 spełnia kryteria włączenia do raportu. Kohorta 2 oceniała 25 chorych, w tym 16 (64,0%) z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Głównym punktem końcowym badania KEYNOTE-059 była ocena bezpieczeństwa. Ocena skuteczności stanowiła dodatkowy punkt końcowy. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności prowadzona była w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyłącznie dla populacji ITT (bez względu na ekspresję PD-L1), natomiast dla analizy skuteczności dostępne są wyniki w podgrupie chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 (populacja docelowa raportu).

Skuteczność kliniczna

Potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 68,8% chorych (95% CI: 41,3; 89,0) z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Kontrolę choroby (DCR) raportowano u 91,3% chorych (95% CI: 54,4; 96,0). U żadnego pacjenta nie stwierdzono całkowitej odpowiedzi (CR) na leczenie, natomiast odpowiedź częściową (PR) uzyskało 68,8% chorych (95% CI: 41,3; 89,0).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 1,9-3,5), a mediana czasu trwania odpowiedzi 4,6 miesiąca (zakres: 3,2-20,3).

Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 11,1 miesiąca (95% CI: 5,4; 22,3).

W zaktualizowanej analizie w dłuższym okresie obserwacji, odsetek chorych uzyskujących ORR wyniósł 73,3% (95% CI: 45; 92).

Bezpieczeństwo

Mediana czasu ekspozycji na pembrolizumab wyniosła 7,1 miesiący (zakres: 0,8-23,8), a mediana liczby podań była równa 10 (zakres: 2-35).

W trakcie badania *KEYNOTE-059* wszyscy chorzy leczeni PEMBRO + CTH doświadczyli zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs). TRAEs o nasileniu 3 stopnia raportowano u 60% chorych. Odnotowano tylko jedno (4%) TRAEs o nasileniu 4 stopnia, była to zmniejszona liczba neutrofilów. Żadne z raportowanych TRAEs nie skutkowało zgonem chorego.

Wśród TRAEs związanych z chemioterapią najczęściej występowała neutropenia (u 21 chorych, 84%), u 12 chorych (48%) o nasileniu 3 stopnia, a u 4 (16%) o nasileniu 4 stopnia. TRAEs związane z pembrolizumabem były rzadsze, najczęstsze, nadczynność tarczycy, wystąpiło u 4 (16%) pacjentów. Żadne z TRAEs związanych z pembrolizumabem nie miało nasilenia 4 stopnia.

Ciężkie AEs związane z chemioterapią raportowano u 4 chorych (12%), najczęstszym było zapalenie jamy ustnej (n=3, 12%) i zmniejszony apetyt (n=2, 8%). Natomiast ciężkie AEs związane z pembrolizumabem wystąpiły u 3 chorych (12%) – najczęstsze: zapalenie jamy ustnej i wysypka plamisto-grudkowa (każde n=2, 8%).

Trzech pacjentów (12,0%) trwale zakończyło leczenie z powodu AEs związanych z chemioterapią: zapalenie jamy ustnej 3 stopnia, niedosłuchu 2 stopnia i podwyższonego stężenia kreatyniny 1 stopnia. Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu AEs związanych z pembrolizumabem. Natomiast 21 chorych (84%) czasowo przerwało leczenie z powodu AEs związanych z chemioterapią, najczęstszą przyczyną była neutropenia (n=15, 60%). Z powodu AEs związanych z pembrolizumabem leczenie czasowo przerwało 6 (24,0%) chorych.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (bez względu na związek z leczeniem) raportowano u 12 pacjentów (48%), u 4 chorych (16%) miały nasilenie 3 stopnia (ciężkie reakcje skórne i zapalenie nerek, odpowiednio u 3 i 1 chorego). Nie stwierdzono żadnych reakcji immunologicznych ani reakcji związanych z wlewem o nasileniu 4-5 stopnia. Pięciu spośród 12 pacjentów z immunologicznymi AEs otrzymało systemowe kortykosteroidy. Najczęstszymi AEs z tej kategorii była nadczynność tarczycy (n=4, 16%), ciężkie reakcje skórne (n=3, 12%) oraz niedoczynność tarczycy (n=2, 8%).

Pembrolizumab + chemioterapia vs niwolumab + chemioterapia – porównanie pośrednie

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby schematy PEMBRO+CTH oraz NIVO+CTH. Z uwagi na wskazania rejestracyjne i refundacyjne niwolumabu, porównanie pośrednie skuteczności klinicznej względem tego leku przeprowadzono w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 . Populacja taka została wyróżniona w badaniu *CheckMate-649*, w związku z czym wyniki tego badania posłużyły za źródło danych w porównaniu pośrednim po stronie schematu NIVO+CTH. Po stronie schematu PEMBRO+CTH, w odnalezionych badaniach *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062* nie raportowano wyników dla takiej podgrupy, ale producent leku dostarczył wyniki analizy w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 5 dla badania *KEYNOTE-859* w ramach swojego wniosku do EMA, i wyniki te zostały opublikowane w dokumencie EPAR (EPAR 2023). Z uwagi na fakt, że w ramach tej podgrupy przedstawiono wyniki oceny OS, PFS oraz ORR, tylko te punkty końcowe zostały wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim. W ramach oceny bezpieczeństwa, z uwagi na brak wyników w docelowej podgrupie chorych, oraz z uwagi na fakt, że w analizowanych badaniach wyniki bezpieczeństwa raportowano jedynie dla całych leczonych populacji, bez podziału na poszczególne podgrupy, wykorzystano dane z badań klinicznych *KEYNOTE-062* oraz *KEYNOTE-859* po stronie schematu PEMBRO+CTH, oraz dane z badania *CheckMate-649* po stronie schematu NIVO+CTH. Rozpatrując liczebność podgrupy z CPS 5 lub więcej, obserwowano mniejszą liczebność w badaniu *KEYNOTE-859*: 379 vs 388 chorych w porównaniu do 473 vs 482 chorych w badaniu *CheckMate-649*.

Z uwagi na ocenę jedynie dwóch interwencji, z jednym wspólnym komparatorem (w tym przypadku była nim chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny), porównanie pośrednie przeprowadzono przy użyciu klasycznej metody Buchera.

Odnalezione badania kliniczne były stosunkowo dużymi próbami klinicznymi – w próbach *KEYNOTE-859* oraz *CheckMate-649* oceniono łącznie około 1600 pacjentów, natomiast w próbie *KEYNOTE-062* uwzględniono około 500 chorych. W każdym z rozpatrywanych badań uwzględniono dorosłych pacjentów, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, bez ekspresji receptora HER2 (status HER2-). Przedstawione charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ocenianymi w ramach poszczególnych badań, nie odnotowano również znaczących różnic w opisywanych charakterystykach pomiędzy analizowanymi badaniami. W badaniach uwzględniono chorych w podobnym wieku – mediany w każdej z analizowanych grup ocenianych badań wynosiły od 61 do 63 lat. W badaniach częściej oceniano

pacjentów płci męskiej – stanowili oni od 67% do 76% poszczególnych grup. Włączano pacjentów w dobrym stopniu sprawności (ECOG 0-1), ale większość uwzględnionych chorych miała stopień sprawności 1 według skali ECOG (od 54% do 63%). Znaczna większość pacjentów w ocenianych badaniach miała status choroby przerzutowej – $\geq 95\%$ w każdej z grup ocenianych badań.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematami PEMBRO+CTH a NIVO+CTH w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów – HR dla porównania tych dwóch interwencji wynosił 0,99 (95% CI: 0,80; 1,22) i nie był znamieny statystycznie, a wartość wskazywała na niemal identyczny efekt obu terapii.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Hazard względny progresji lub zgonu w porównaniu schematów PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH wynosił 0,97 (95% CI: 0,78; 1,21), zbliżał się więc do wartości 1 (brak różnic pomiędzy grupami) i nie był znamieny statystycznie, co wskazywało na podobną skuteczność obu ocenianych schematów leczenia

Obiektywna odpowiedź na leczenie. W ramach porównania pośredniego nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PEMBRO+CTH vs NIVO + CTH) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie: RB = 0,94 (95% CI: 0,77; 1,15).

Bezpieczeństwo

W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotne statystycznie **zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRAEs w stopniu nasilenia 3 lub wyżej** po zastosowaniu schematu PEMBRO+CTH, w porównaniu ze schematem NIVO+CTH: RR = 0,82 (95% CI: 0,73; 0,93), natomiast wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 7; 30).

W pozostałych rozpatrywanych kategoriach zdarzeń niepożądanych (ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia), a także w przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (nudności, biegunka, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, zmęczenie, wymioty, zmniejszenie liczby

płytek krwi) zarówno ogółem, jak i w stopniu nasilenia 3 lub wyżej, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

13 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-przełykowe (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 zwężeniu 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 we wczesnych stadiach, u większości pacjentów choroba 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 niekorzystnym prognoząmi – 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.

Wnioskowane leczenie adresowane jest do grupy chorych z nowotworem bez ekspresji receptora HER2 (gruczolakorak HER2-ujemny). Dla pacjentów z tej grupy nie jest dostępne leczenie celowane (trastuzumab), poprawiające rokowanie chorych z rakiem HER2-dodatnim. W obecnie funkcjonującym programie lekowym „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)” (B.58) pacjentom z rakiem HER2-ujemnym oferowane jest leczenie immunoterapią jednym z inhibitorów PD-1 – niwolumabem, w skojarzeniu z chemioterapią. Możliwość skorzystania z immunoterapii jest

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

jednak ograniczona wymogiem wykazania ekspresji PD-L1 CPS ≥ 5 w tkance nowotworowej. Szacuje się, że taki poziom ekspresji PD-L1 stwierdzany jest jedynie u około 60% chorych, podczas gdy CPS ≥ 1 stwierdzana jest u aż około 80% (APD Keytruda 2025). U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, co w przypadku tej populacji chorych jest niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia. Jak wskazują pacjenci i klinicyści istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i łatwiej dostępnych terapii, które mogłyby wydłużać przeżycie, spowalniać progresję choroby, poprawiać jakość życia oraz ograniczać działania niepożądane w grupie chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z brakiem ekspresji HER2 i ekspresją PD-L1. Z kolei objęcie refundacją pembrolizumabu w grupie chorych, dla których obecnie refundowany jest niwolumab (PD-L1 CPS ≥ 5), będzie prowadziło do zwiększenia dostępności immunoterapii i korzystnej dla płatnika konkurencji cenowej.

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

W wyniku systematycznego wyszukiwania i selekcji piśmiennictwa naukowego zidentyfikowano dwa wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo dodania pembrolizumabu do standardowej chemioterapii I linii, stanowiącej połączenie pochodnych fluoropirymidyny i platyny: KEYNOTE-859 (NCT03675737) i KEYNOTE-062 (NCT02494583). Heterogeniczność odnalezionych badań oceniono jako akceptowalną, dzięki czemu możliwe było wykonanie statystycznej metaanalizy wyników, zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. W metaanalizach odnoszących się do oceny skuteczności klinicznej, stwierdzono, że terapia pembrolizumabem z chemioterapią skutkowała istotnym wydłużeniem przeżycia całkowitego leczonych pacjentów, w porównaniu do samej chemioterapii. Oceniana interwencja (PEMBRO+CTH) wykazywała również znamienne wyższą skuteczność względem kontroli w zakresie wydłużania przeżycia bez progresji choroby lub zgonu oraz zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Ponadto, na podstawie wyników pojedynczego badania KEYNOTE-062, stwierdzono, że podczas leczenia pembrolizumabem z chemioterapią ogólna jakość życia pacjentów została utrzymana, a obciążenie związane z występowaniem dolegliwości bólowych uległo zmniejszeniu. Biorąc pod uwagę

metaanalizy przeprowadzone z wykorzystaniem danych pochodzących z obu badań poddanych ocenie, odnotowano również, że profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem z chemioterapią był akceptowalny, a charakterystyka i natężenie występujących działań niepożądanych były zgodne z oczekiwaniami. Nie odnotowano nowych, nieodnotowanych dotychczas sygnałów bezpieczeństwa dla pembrolizumabu. Należy podkreślić, że przedstawione wyniki stanowią dowody skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii o najwyższym poziomie wiarygodności wg wytycznych AOTMiT: IA (metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT; *AOTMiT 2016*).

W ramach prezentowanej analizy klinicznej przeprowadzono także porównanie z drugim właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii – niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, refundowanym w węższej niż wnioskowana populacji pacjentów, z PD-L1 CPS ≥ 5 . Nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego terapię skojarzoną pembrolizumabem z CTH względem niwolumabu z CTH. Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie pośredniego porównania tych terapii metodą Buchera, przez wspólny komparator placebo z CTH, w populacji właściwej dla takiego porównania, tj. w populacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 . Porównanie to wskazywało na bardzo zbliżoną skuteczność kliniczną obu schematów (brak istotnych różnic w ocenie OS, PFS oraz ORR) oraz zbliżony profil bezpieczeństwa tych schematów, przy czym ocena ryzyka wystąpienia jakichkolwiek AEs w 3 lub wyższym stopniu nasilenia wskazywała na jego istotne zmniejszenie przy zastosowaniu schematu z pembrolizumabem.

Biorąc pod uwagę powyższe, objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w analizowanej populacji chorych pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Ograniczenia metaanalizy badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* (porównanie PEMBRO+CTH vs PBO+CTH):
 - z uwagi na brak odrębnej oceny bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu *KEYNOTE-859* nie było możliwe przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa w populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanej, tj. z PD-L1 CPS ≥ 1 ; metaanalizy porównujące ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych PEMBRO+CTH vs PBO+CTH przeprowadzono w populacji mieszanej (łączna populacja APaT obu badań, pod względem charakterystyki wyjściowej zbliżona do populacji ITT), w której jednak pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1 stanowili zdecydowaną większość (> 80% populacji łącznej). Ponadto ekspresja PD-L1 jest markerem skuteczności klinicznej i nie powinna wpływać na ocenę bezpieczeństwa;
 - wyniki oceny HRQoL w populacji z PD-L1 CPS ≥ 1 były dostępne wyłącznie z badania *KEYNOTE-062*; wobec tego metaanaliza badań z randomizacją w zakresie oceny HRQoL nie była możliwa do przeprowadzenia – ocenę oparto na wynikach pojedynczego badania *KEYNOTE-062*, która raportowano w dość ograniczonym zakresie (w związku z czym w ocenie RoB2w odniesieniu do HRQoL stwierdzono zwiększone ryzyko *bias* – ryzyko selektywnego doboru wyników do publikacji);
 - badania włączone do metaanalizy były heterogeniczne pod względem niektórych charakterystyk demograficznych i klinicznych: odsetkowego udziału chorych zrekrutowanych w krajach zamieszkiwanych przez ludność pochodzenia europejskiego (<30% w badaniu *KEYNOTE-859* vs blisko 60% w próbie *KEYNOTE-062*) i pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 (37% vs 46%), pacjentów z rozpoznaniem raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ok. 20% vs 30%);
 - badania włączone do metaanalizy były heterogeniczne pod względem stosowanych schematów CTH: tylko w badaniu *KEYNOTE-859* stosowano schemat CAPOX, a schemat XP – wyłącznie w badaniu *KEYNOTE-062*; schemat FP stosowano w obu badaniach, ale z odmienną częstością (odpowiednio 14% vs 38%); w rezultacie wyłącznie w badaniu

KEYNOTE-859 stosowano oksaliplatynę, natomiast dozwolona w obu próbach cisplatyna była jedyną pochodną platyny stosowaną w badaniu KEYNOTE-062 – opisana heterogeniczność mogła prowadzić do dysproporcji pomiędzy badaniami w częstotliwości stosowania systemowych kortykosteroidów, dopuszczonych protokołami obu badań jako leczenie wspomagające (przeciwwymiotne) u pacjentów leczonych cisplatyną;

- szczegółowe informacje dotyczące kolejnych linii leczenia zostały w dostępnych źródłach podane w odmienny sposób dla badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, co utrudniło ocenę heterogeniczności w tym zakresie; prawdopodobnie w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-062 większy odsetek chorych otrzymywał immunoterapię anty-PD-1/PD-L1 niż w badaniu KEYNOTE-859 (odpowiednio 14% [przy założeniu jednokrotnego zastosowania immunoterapii u tego samego pacjenta] vs 9%), co częściowo może wynikać z różnic pomiędzy protokołami badań w odniesieniu do *crossover* pomiędzy grupami (niedozwolonego wyłącznie w badaniu KEYNOTE-859);
- część danych dotyczących prób KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych – dotyczy to m.in. informacji odnośnie analiz zaktualizowanych, uwzględniających wydłużone okresy obserwacji; z tego względu niektóre dane dotyczące tych analiz dostępne są w ograniczonym zakresie (m.in. ocena bezpieczeństwa).
- Nie odnaleziono żadnego badania bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z jednym z komparatorów – niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Ograniczenia porównania pośredniego:
 - z uwagi na populację docelową dla porównania z niwolumabem (CPS ≥ 5), po stronie pembrolizumabu konieczne było wykorzystanie danych prezentowanych w dokumencie EPAR (gdyż w opublikowanych źródłach nie prezentowano wyniku w podgrupie CPS ≥ 5), gdzie przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-859 w podgrupie chorych z CPS ≥ 5 – ograniczało to zakres ocenianych punktów końcowych (aczkolwiek, w dokumencie przedstawiono wyniki najważniejszych punktów końcowych: OS, PFS, ORR), a także, z uwagi na eksploracyjny charakter tej analizy prowadzonej w mniej licznej populacji niż populacja ITT badania KEYNOTE-859, zmniejszało precyzję szacowanych efektów;
 - dane wykorzystane w porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej pochodziły z pojedynczych badań RCT (KEYNOTE-859 oraz CheckMate-649) po obu stronach porównania, co mogło ograniczać wiarygodność uzyskanych wyników;

- z uwagi na brak wyników oceny bezpieczeństwa dla podgrupy chorych z CPS ≥ 5 , w ramach porównania pośredniego analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach ogólnych obu badań (chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania), co mogło ograniczać wiarygodność porównania, choć wpływ ekspresji PD-L1 na ocenę bezpieczeństwa powinien być znikomy; ponadto, umożliwiło to wykorzystanie po stronie pembrolizumabu wyników metaanalizy badań *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062*;
- W badaniu *KEYNOTE-859*, znaczna większość pacjentów (około 85%) otrzymywała schemat oparty na kapecytabinie, natomiast w badaniu *CheckMate-649* taki schemat otrzymało około 45% (większość pacjentów w tym badaniu otrzymywała schemat FOLFOX). Różnice te mogły potencjalnie wpływać na wyniki porównania pośredniego, ale powszechnie przyjmuje się, że poszczególne schematy chemioterapii są sobie w większości przypadków równoważne (o czym świadczy traktowanie w odnalezionych badaniach heterogenicznej grupy chemioterapii jako jednej grupy kontrolnej).

Ograniczenia odnalezionych badań

- Ograniczenia badania z randomizacją *KEYNOTE-859*:
 - populacja wnioskowana (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Natomiast, w badaniu uwzględniano populację niewyselekcjonowaną pod względem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wymagano jednak, aby u wszystkich rekrutowanych pacjentów poziom ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacyjnych: CPS: <1 vs ≥ 1) i już na etapie randomizacji wyodrębniono podgrupę pacjentów z CPS ≥ 1 . Tak zdefiniowana subpopulacja objęła 1235 z 1579 włączonych osób, co stanowiło 78% populacji całkowitej. Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 1 została uwzględniona w oszacowaniach wielkości próby, wymaganej do uzyskania mocy statystycznej wystarczającej do testowania hipotez i dostępne były dla niej szczegółowe dane (charakterystyka wyjściowa, dane na temat przepływu pacjentów), pozwalające na poddanie tej grupy chorych szczegółowej ocenie. Zgodnie z

planem analizy statystycznej, autorzy wykonali predefiniowane analizy w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 , dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej (OS, PFS, odpowiedź na leczenie), które uwzględniono w analizie własnej.

- ocena HRQoL w badaniu *KEYNOTE-859* została przeprowadzona wyłącznie w populacji nieselekcjonowanej względem statusu ekspresji PD-L1; w związku z brakiem oceny w subpopulacji tej grupy punktów końcowych w populacji z CPS ≥ 1 , wyników oceny HRQoL z tego badania, zgodnie z predefiniowanymi założeniami, nie ekstrahowano do analizy własnej;
- dostępna charakterystyka populacji APaT jest ograniczona i nie obejmuje liczb ani odsetków pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1
- Ograniczenia badania z randomizacją *KEYNOTE-062*:
 - w informacjach dotyczących przepływu pacjentów nie podano przyczyn nierozpoczęcia leczenia; niemniej leczenia w grupach PEMBRO+CTH i PBO+CTH nie rozpoczęła równa liczba pacjentów (po 6 chorych, tj. po 2% każdej z wyjściowych grup), co zmniejsza prawdopodobieństwo selektywnego wypadania pacjentów z badania związanego z przypisaniem interwencji lub placebo (ponadto badanie było podwójnie zaślepienie);
 - w oszacowaniu liczby pacjentów niezbędnej do wykrycia efektu PEMBRO+CTH względem PBO+CTH w badaniu *KEYNOTE-062* przyjęto nadmiernie optymistyczne założenia dotyczące wielkości efektu dla OS i PFS; w związku z tym wymagana (i ostatecznie uzyskana) liczebność próby w tym badaniu była dość ograniczona i znacznie mniejsza, niż w badaniu *KEYNOTE-859* (do RCT *KEYNOTE-062* włączono 507 pacjentów, w porównaniu z 1235 pacjentami w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu *KEYNOTE-859*, w którym przyjęto bardziej realistyczne założenia dotyczące wielkości efektu); w rezultacie badanie *KEYNOTE-062* nie miało mocy wystarczającej do statystycznego potwierdzenia przewagi PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w poprawie OS i PFS; niemniej kierunek różnic pomiędzy grupami był spójny z wynikami większej próby *KEYNOTE-859* (w którym wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w OS i PFS), a przeprowadzone w ramach metaanalizy testy nie wykazały istotnej heterogeniczności statystycznej wyników OS i PFS pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy; wobec tego za uzasadniony można uznać wniosek o zgodności wyników badania *KEYNOTE-062*

- z wynikami badania *KEYNOTE-859*, przy ograniczonej mocy statystycznej pierwszego z wymienionych;
- w dostępnych źródłach nie podano charakterystyki wyjściowej populacji oceny bezpieczeństwa (APaT), ani populacji oceny HRQoL; mając jednak na uwadze tylko niewielkie różnice w liczebności wspomnianych populacji względem populacji ITT (odpowiednio 97% i 96% populacji ITT) można uznać, że są to populacje w pełni porównywalne pod względem cech klinicznych i demograficznych;
 - protokół badania *KEYNOTE-062* nie wykluczał zmiany leczenia na inne niż przypisane (*crossover*), nie podano jednak szczegółowych danych dotyczących liczb pacjentów, u których doszło do zmiany grupy po progresji choroby; z informacji o leczeniu kolejnych linii wynika, że 9% i 5% pacjentów w grupie PBO+CTH otrzymało, odpowiednio, niwolumab i pembrolizumab, a 1 pacjent (0,4%) otrzymał durwalumab; nie podano jednak precyzyjnych informacji o liniach leczenia i ewentualnym stosowaniu immunoterapii w >1 linii przez wspomnianych pacjentów, w związku z tym ostateczna liczba i odsetek chorych leczonych immunoterapią w grupie kontrolnej tego badania nie jest znany;
 - protokół badania *KEYNOTE-062* umożliwiał odśledzenie pacjentów, w przypadku których konieczne było całkowite przerwanie leczenia chemioterapią (z powodu nieakceptowalnej toksyczności); wyjątek taki miał na celu umożliwienie odstąpienia od leczenia polegającego wyłącznie na wlewach placebo pacjentom w grupie PBO+CTH i jest uzasadniony względami humanitarnymi, stanowi jednak pewne ograniczenie wiarygodności wewnętrznej badania;
- Nie odnaleziono badań w ramach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównawczej oceny efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że pembrolizumab w analizowanym wskazaniu został zarejestrowany stosunkowo niedawno, co uzasadnia brak opublikowanych badań tego typu.

15 Wnioski końcowe

Rak żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej tego narządu. Typowe objawy zaawansowanego raka żołądka obejmują brak apetytu, spadek masy ciała oraz objawy niedożywienia. Z uwagi na bezobjawowy przebieg we wczesnych stadiach, u większości pacjentów choroba rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym – miejscowo nieresekcyjnym lub przerzutowym. Rak żołądka w stadiach zaawansowanych związany jest z wyjątkowo niekorzystnym prognozami – na ogół chorzy z chorobą zaawansowaną (IV stadium) umierają w ciągu 1 roku. Obecnie u pacjentów HER2 ujemnych w Polsce dostępne jest leczenie immunoterapeutyczne w ramach programu lekowego, jednak zastosowanie tej terapii jest ograniczone do chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 w tkance nowotworowej. U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, co w przypadku tej populacji chorych jest niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia.

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. Lek ten, po objęciu refundacją u pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 jako terapia dodana do standardowej chemioterapii, stanowiłby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne. W odnalezionych wiarygodnych badaniach klinicznych obserwowano istotną skuteczność takiej terapii skojarzonej w wydłużaniu przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby oraz zwiększania prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z samą chemioterapią, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa i braku pogorszenia jakości życia pacjentów. Z kolei objęcie refundacją pembrolizumabu w grupie chorych, dla których obecnie refundowany jest niwolumab (PD-L1 CPS ≥ 5), będzie prowadziło do zwiększenia dostępności immunoterapii i korzystnej dla płatnika konkurencji cenowej – przeprowadzone porównanie pośrednie wskazywało na niemal identyczną skuteczność i profil bezpieczeństwa schematów opartych na obu tych lekach, więc pembrolizumab mógłby stanowić realną alternatywę dla niwolumabu.

Biorąc pod uwagę powyższe, objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w analizowanej populacji chorych pozwoli odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, nie mających, z uwagi na HER2-ujemny status guza, możliwości skorzystania z leczenia celowanego, ani – z uwagi

na zbyt niską ekspresję PD-L1 (CPS od 1 do 5) – z immunoterapii. W grupie chorych z PD-L1 CPS ≥ 5 , refundacja pembrolizumabu będzie prowadziła do zwiększenia dostępności immunoterapii i korzystnej dla płatnika konkurencji cenowej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

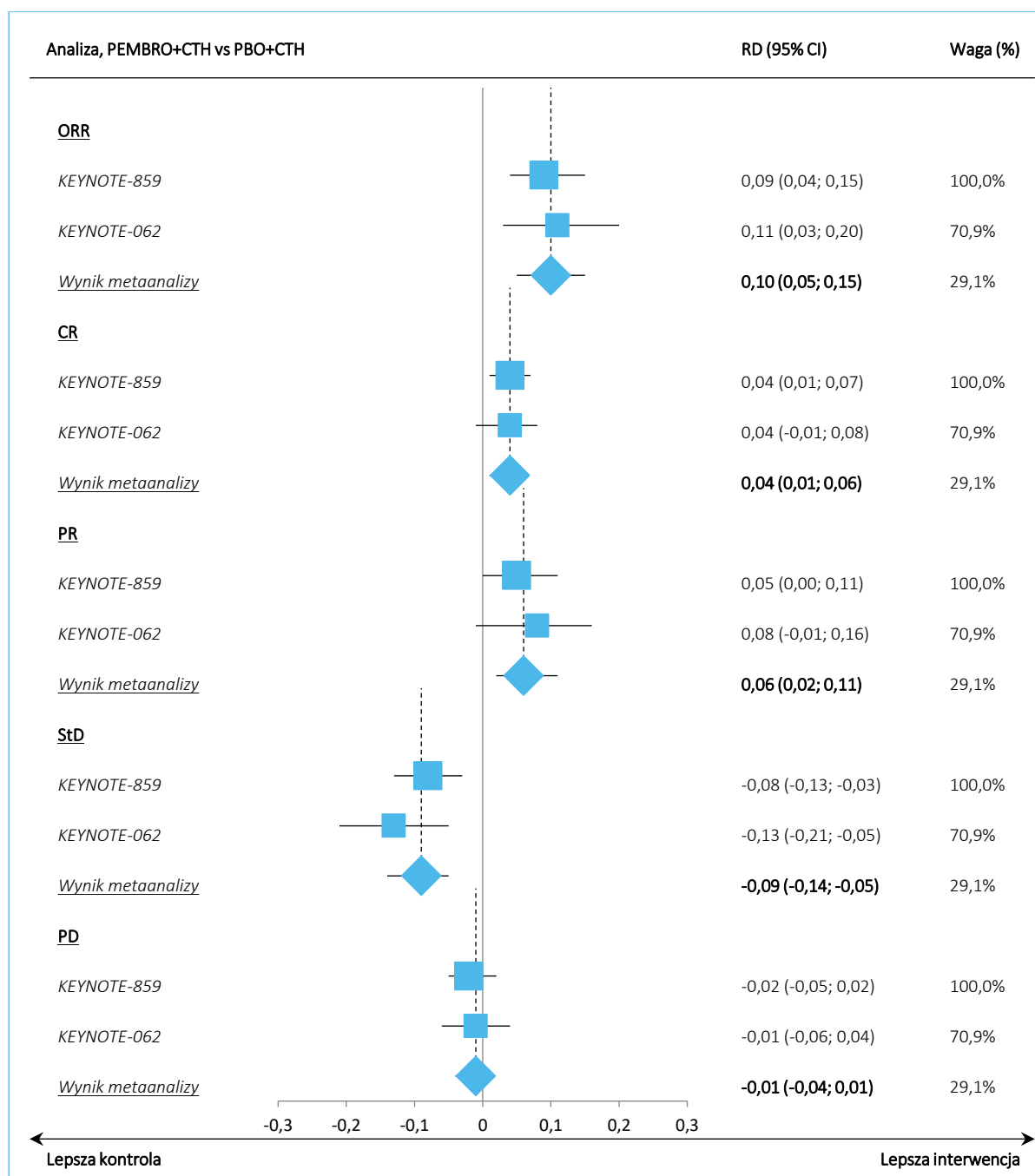
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

16 Załączniki

16.1 Dodatkowe dane: metaanaliza badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062*

16.1.1 Ocena skuteczności klinicznej

Wykres 22. Odpowiedź na leczenie – ocena różnicy ryzyka (RD); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* (*Rha 2023a, Shitara 2020*).

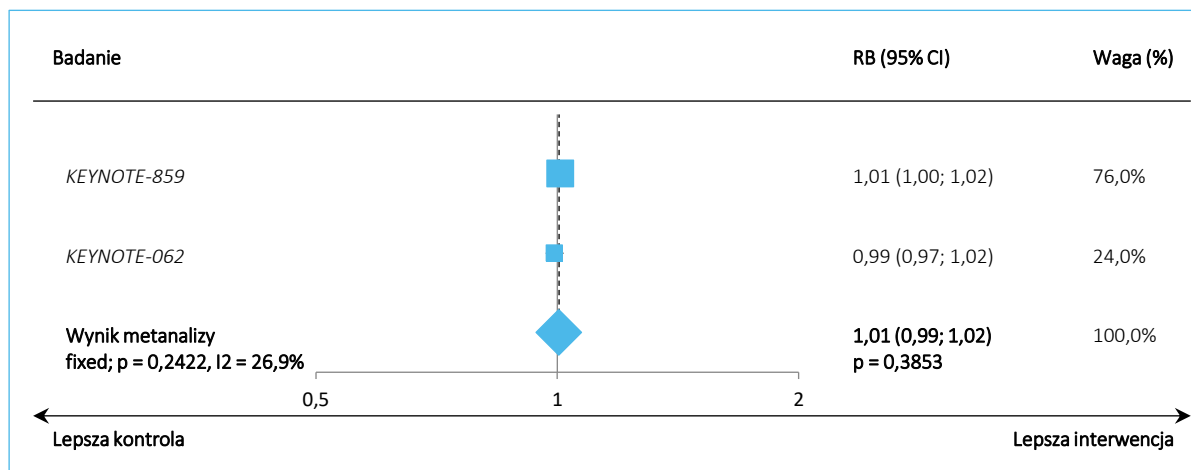


KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

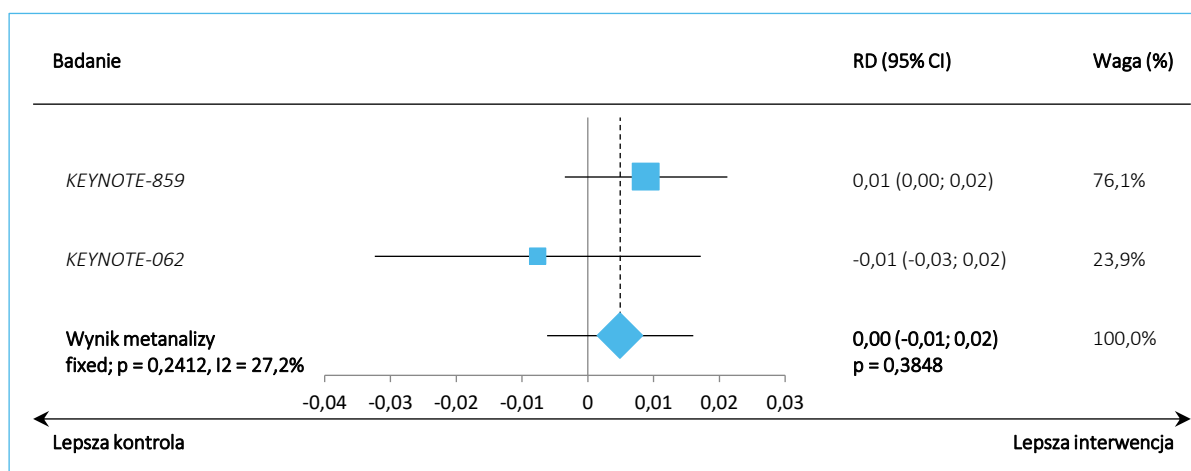
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

16.1.2 Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Wykres 23. TRAEs ogółem – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



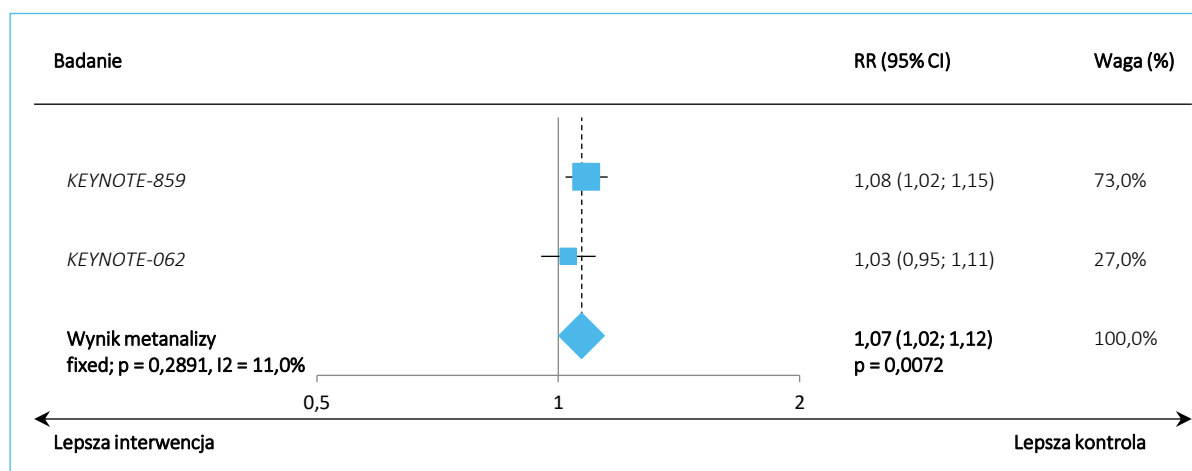
Wykres 24. TEAEs ogółem – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



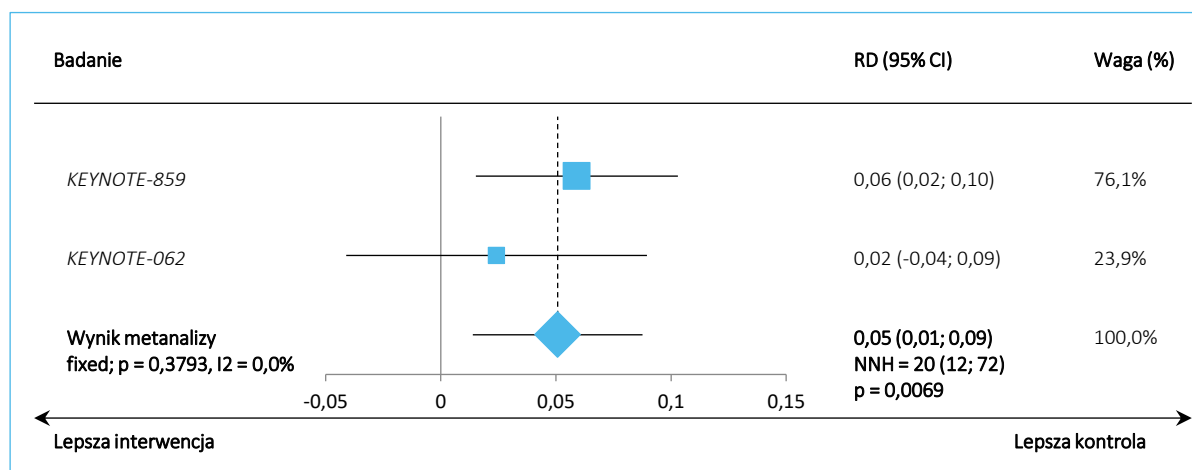
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 3. TEAEs ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



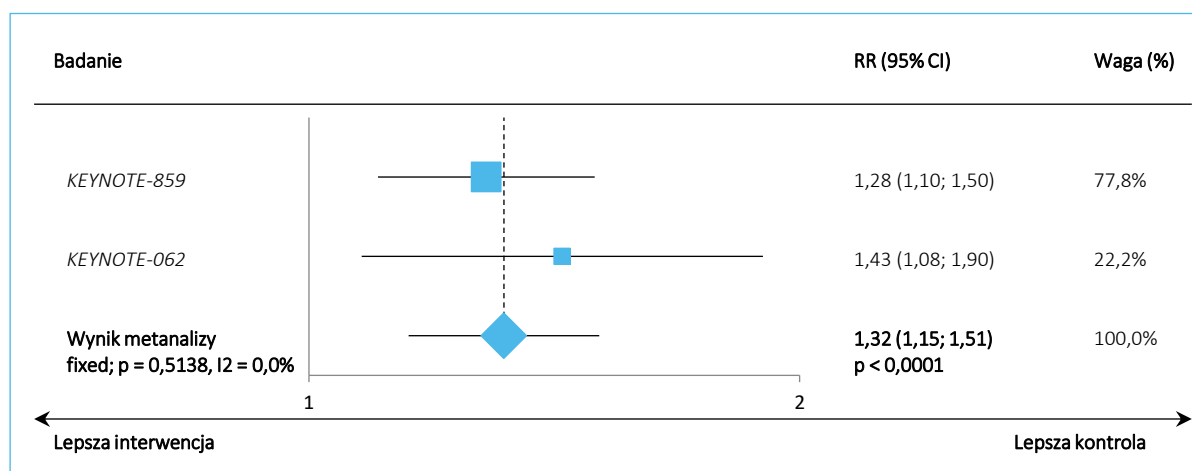
Wykres 25. TEAEs ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



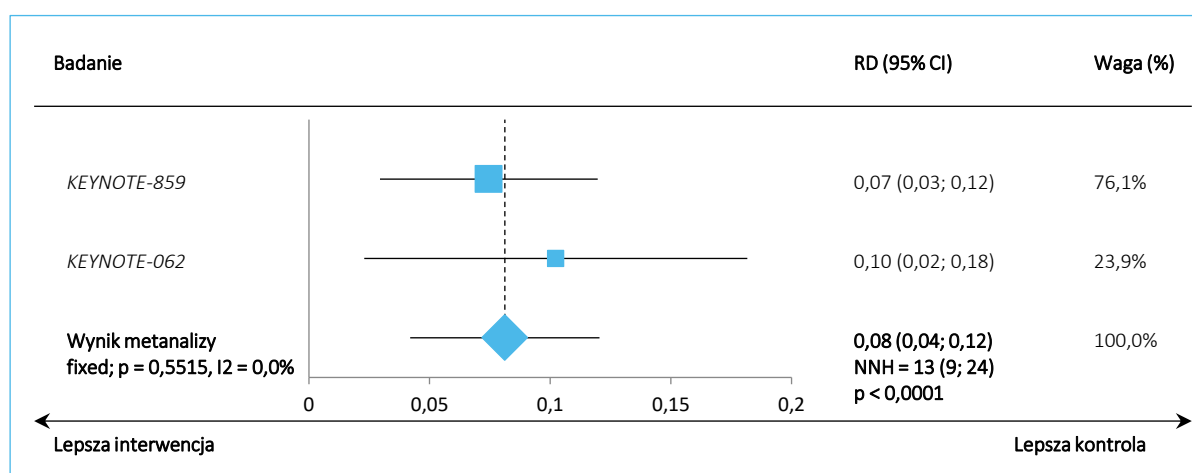
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 26. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



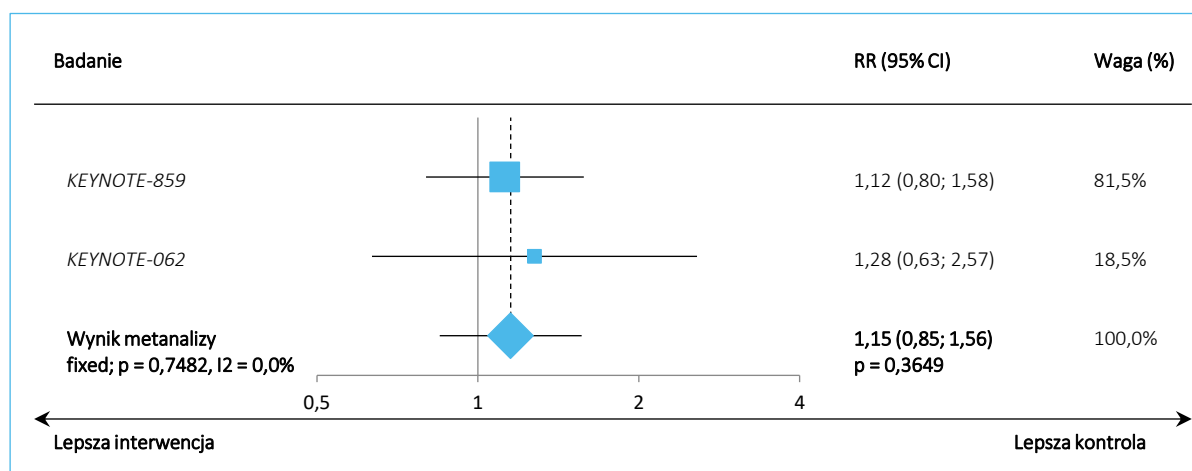
Wykres 27. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



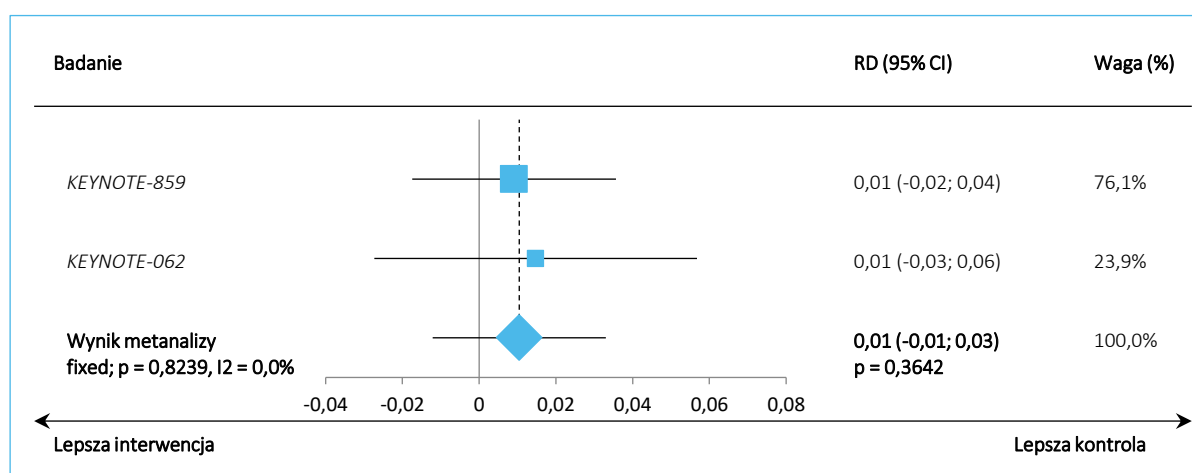
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 28. TEAEs prowadzące do zgonu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



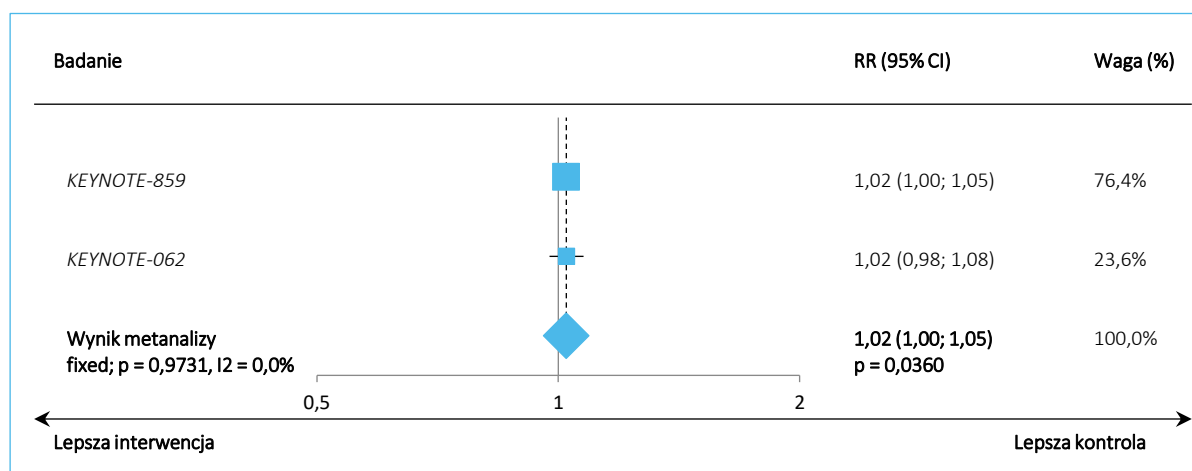
Wykres 29. TEAEs prowadzące do zgonu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



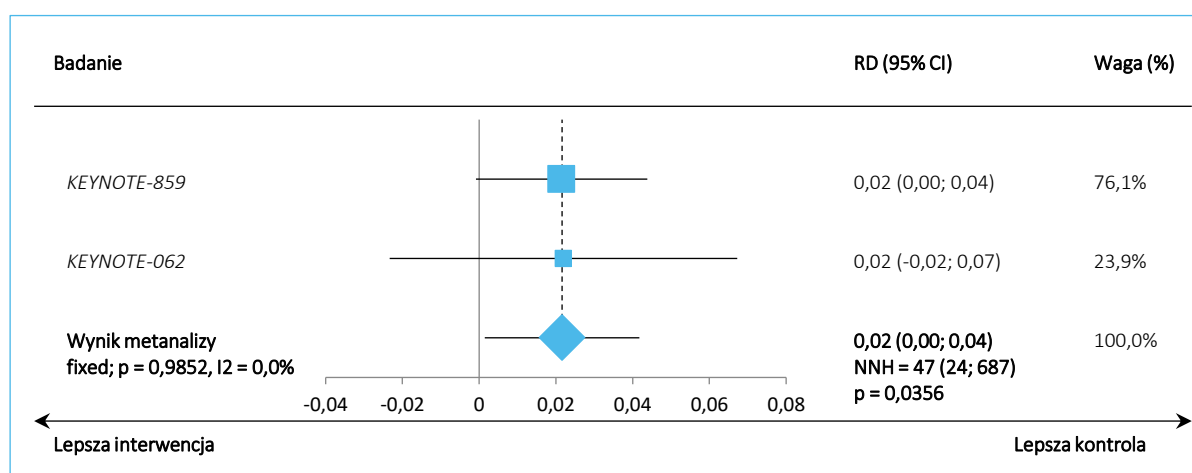
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 30. TRAEs – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



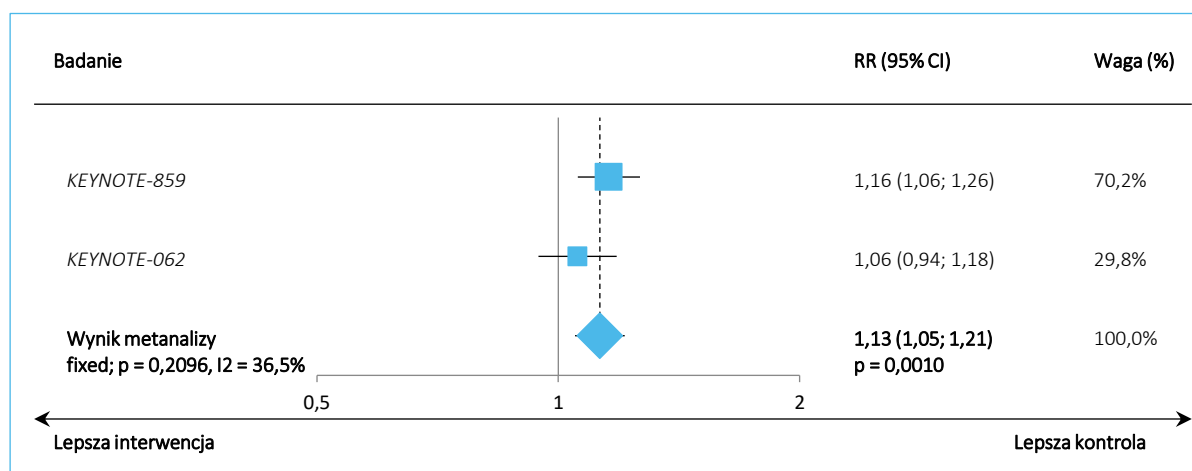
Wykres 31. TRAEs – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



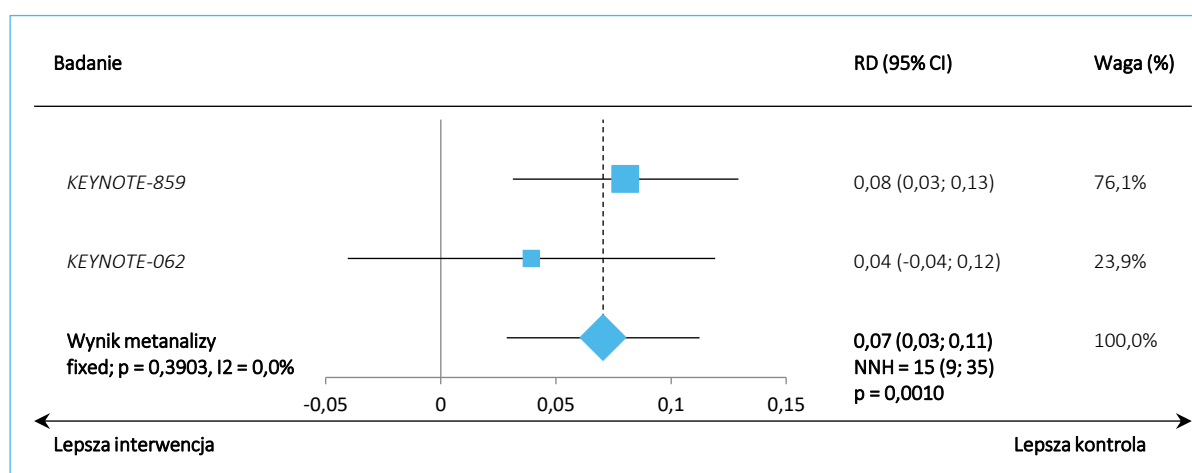
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 32. TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



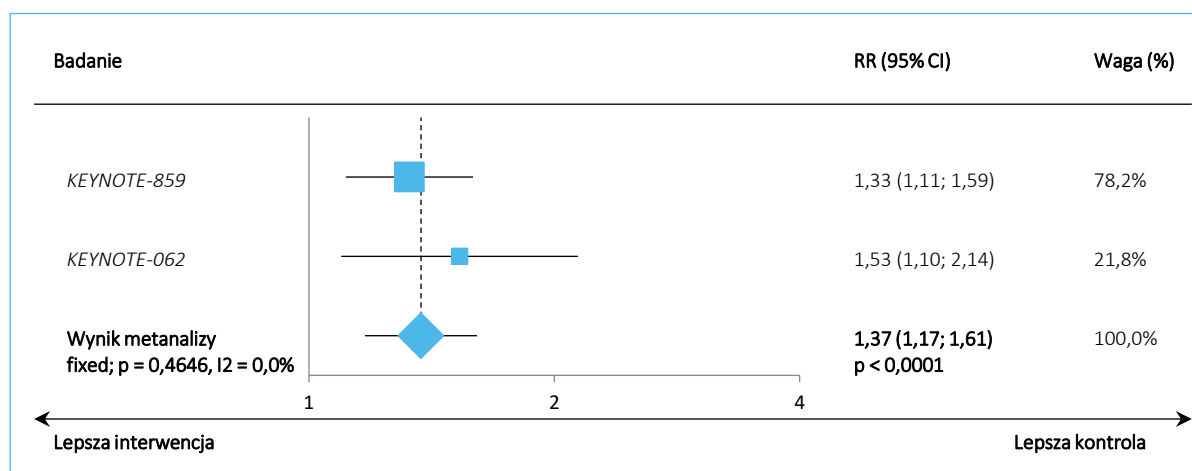
Wykres 33. TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



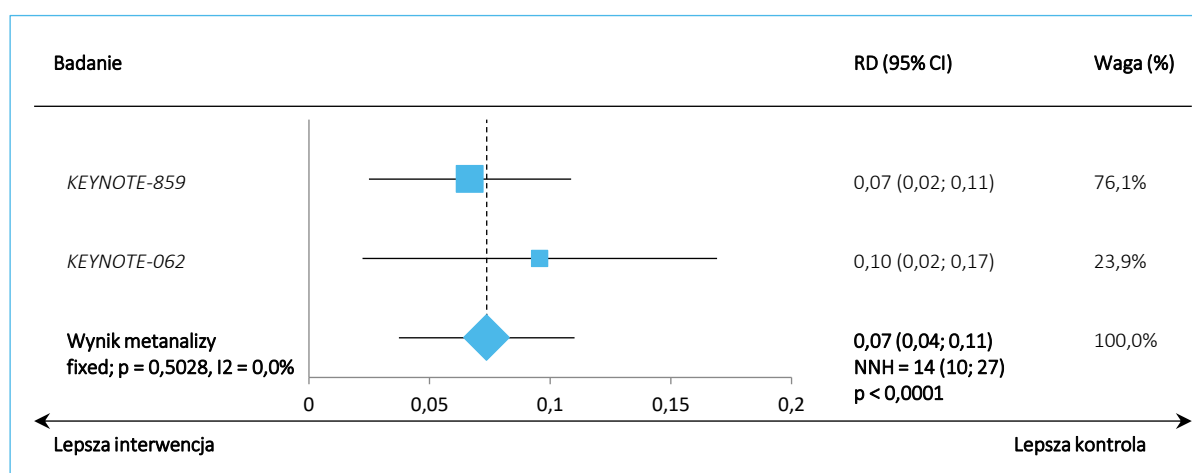
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

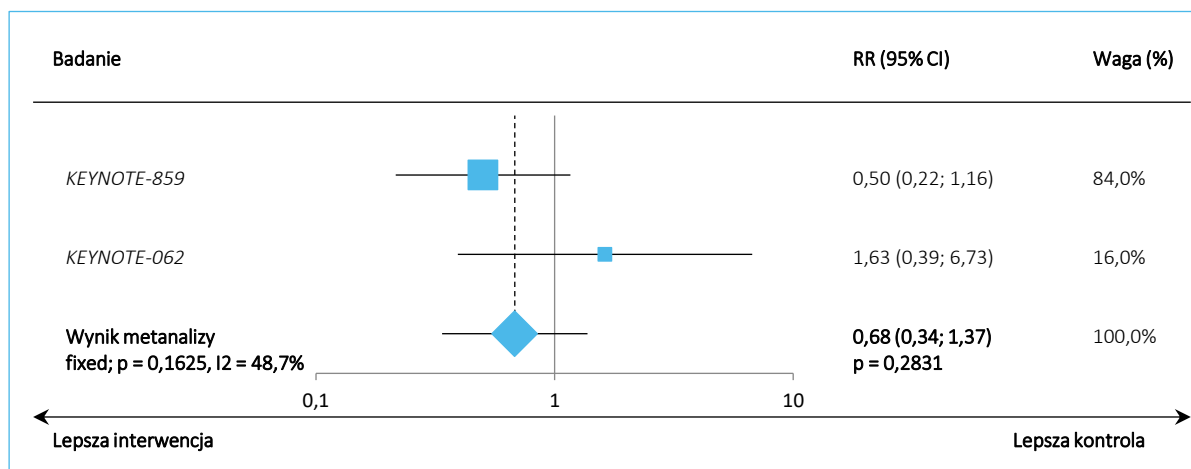
Wykres 34. TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



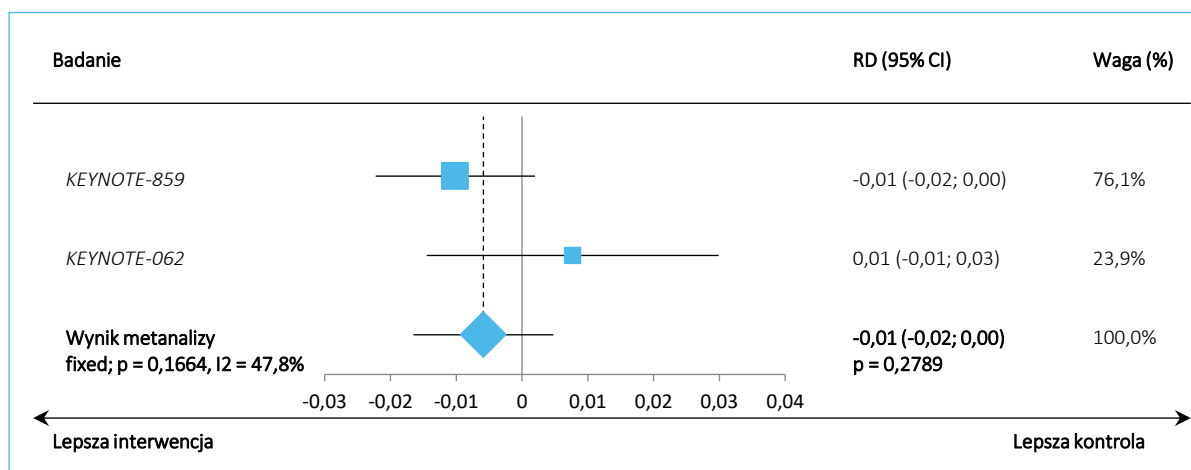
Wykres 35. TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



Wykres 36. TRAEs prowadzące do zgonu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).



Wykres 37. TRAEs prowadzące do zgonu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).

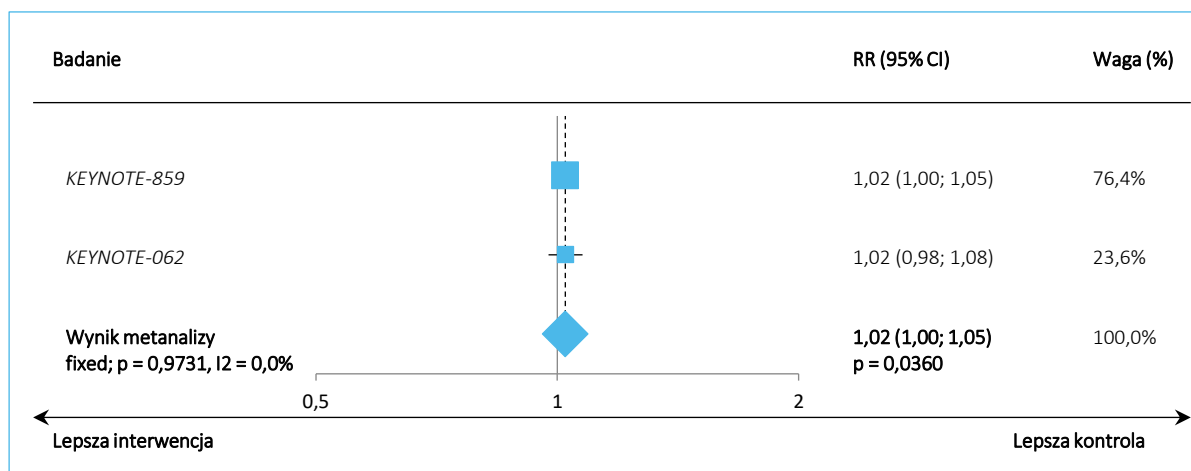


KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

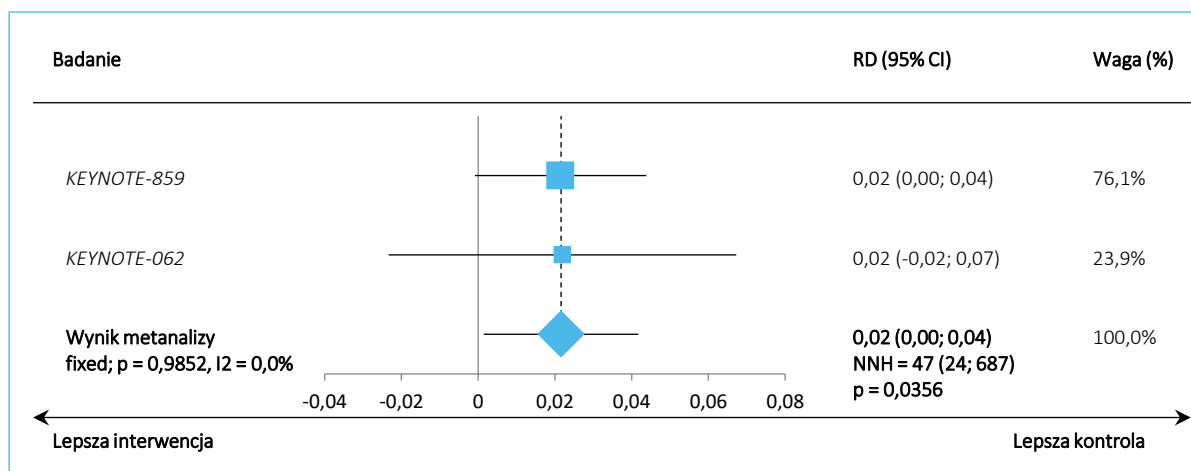
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

16.1.3 Ocena bezpieczeństwa: TRAEs dowolnego stopnia nasilenia

Wykres 38. Dowolne TRAEs – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



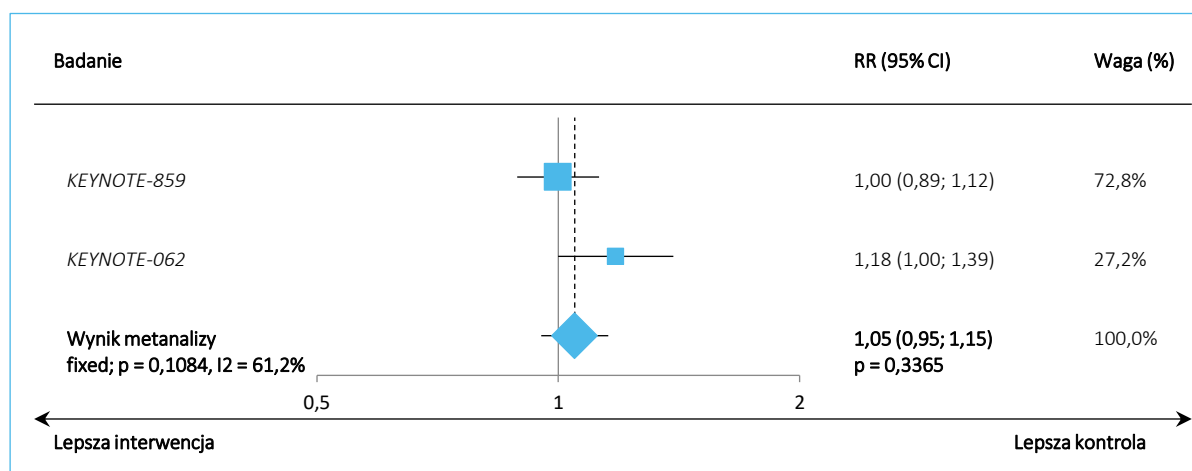
Wykres 39. Dowolne TRAEs – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



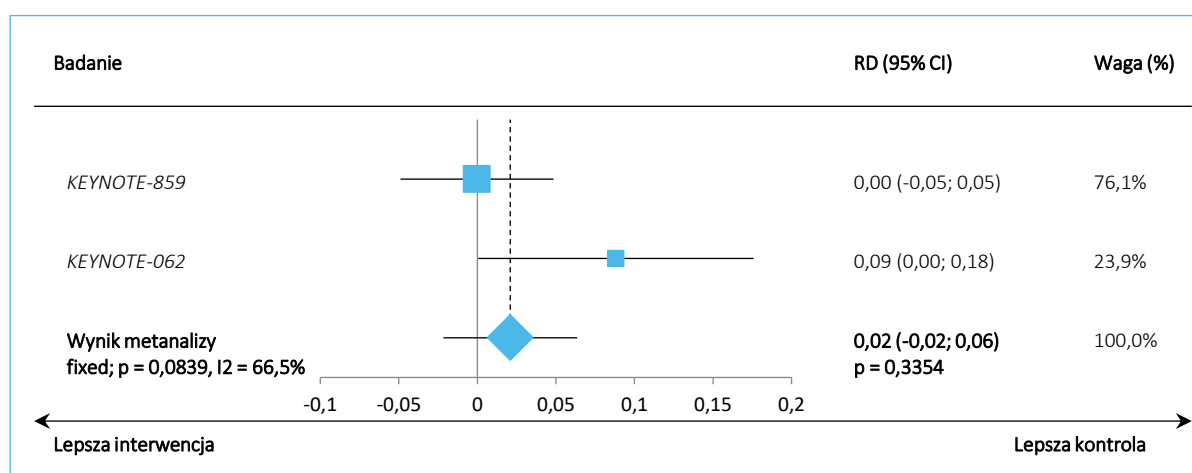
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

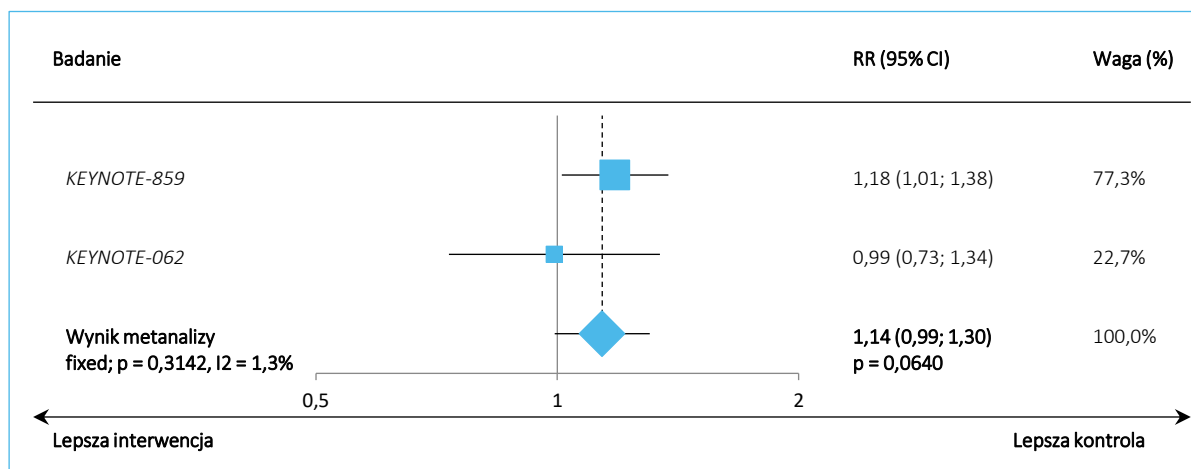
Wykres 40. Nudności – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



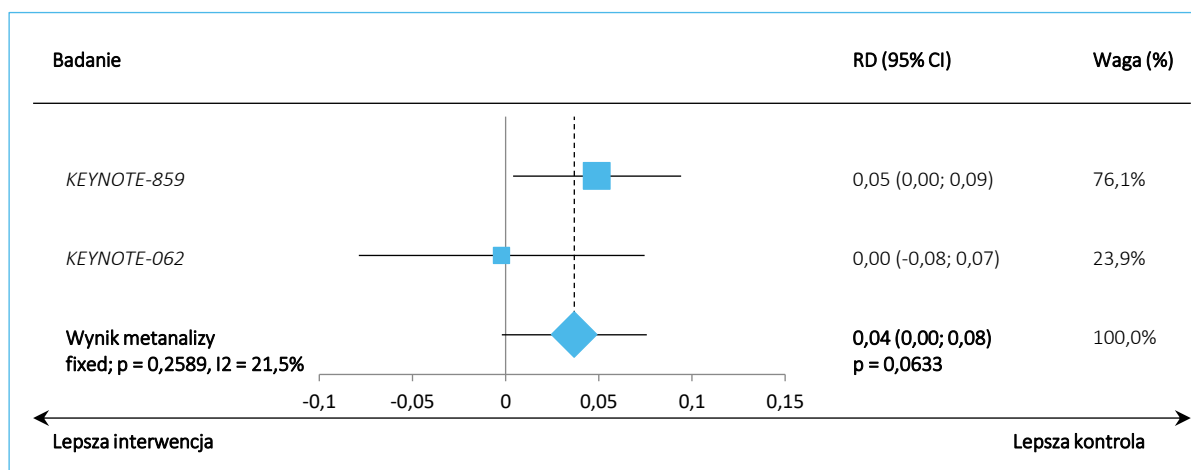
Wykres 41. Nudności – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



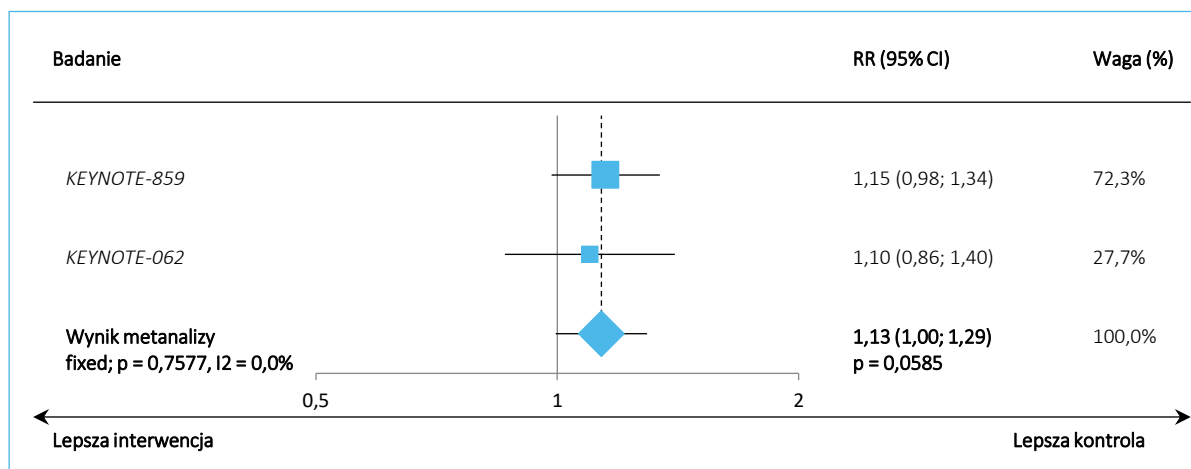
Wykres 42. Biegunka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



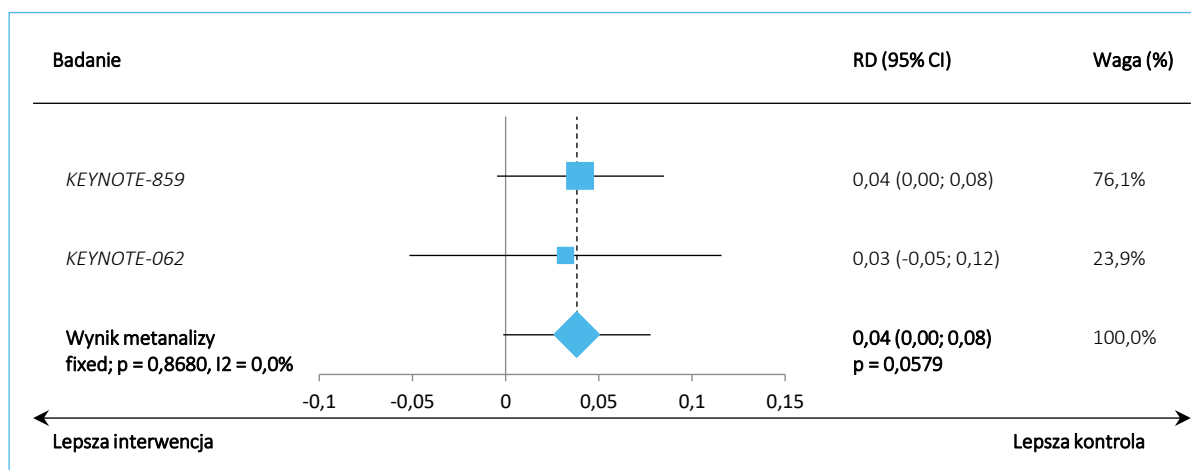
Wykres 43. Biegunka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



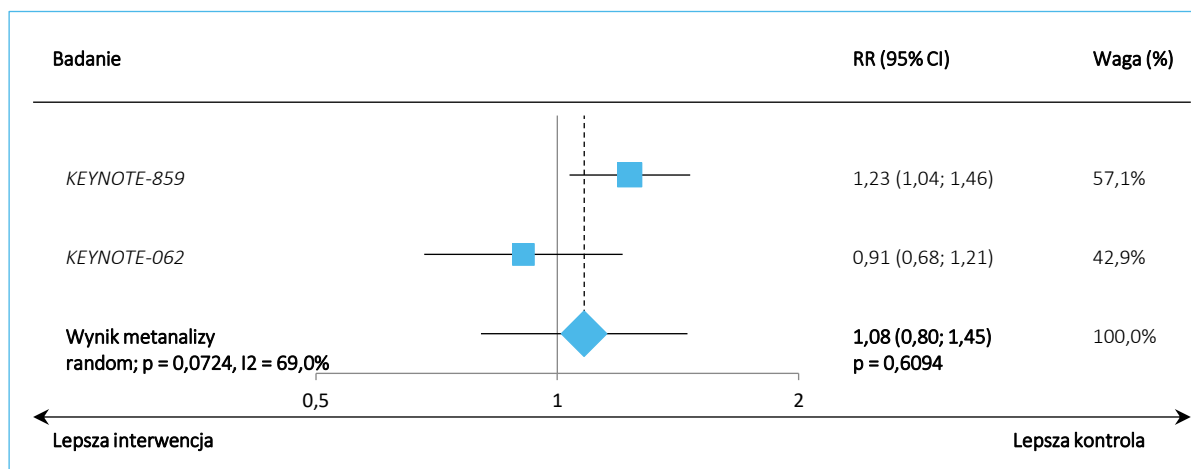
Wykres 44. Niedokrwistość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



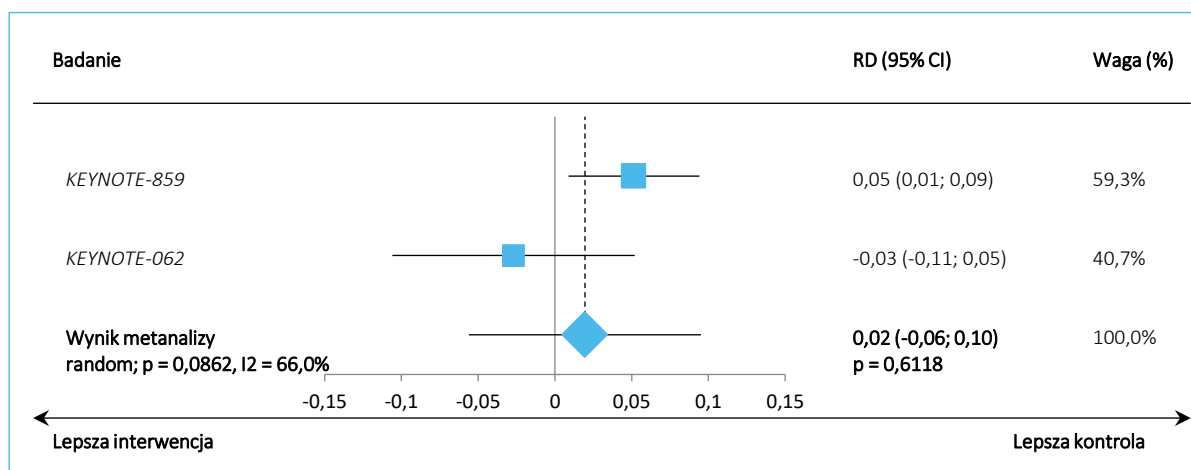
Wykres 45. Niedokrwistość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 46. Wymioty – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



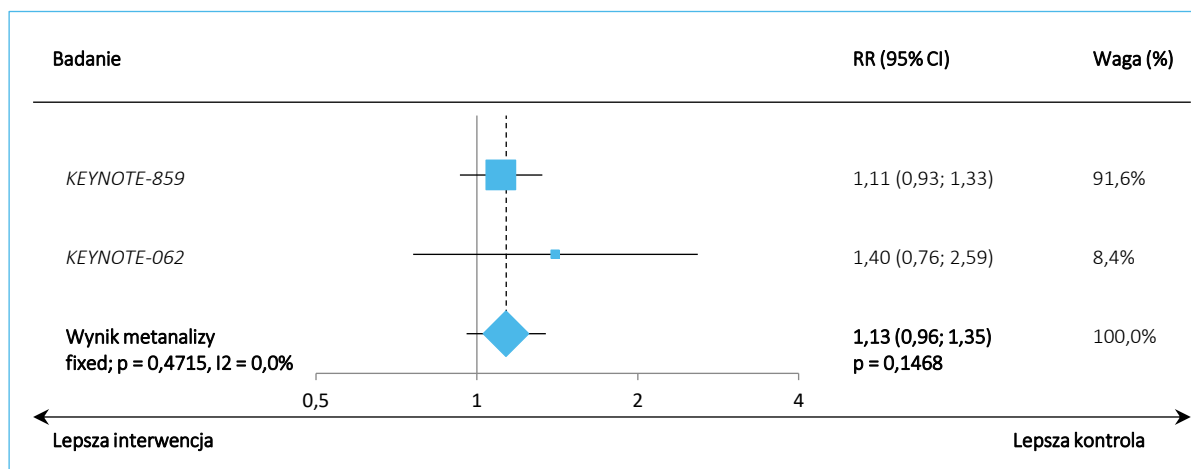
Wykres 47. Wymioty – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



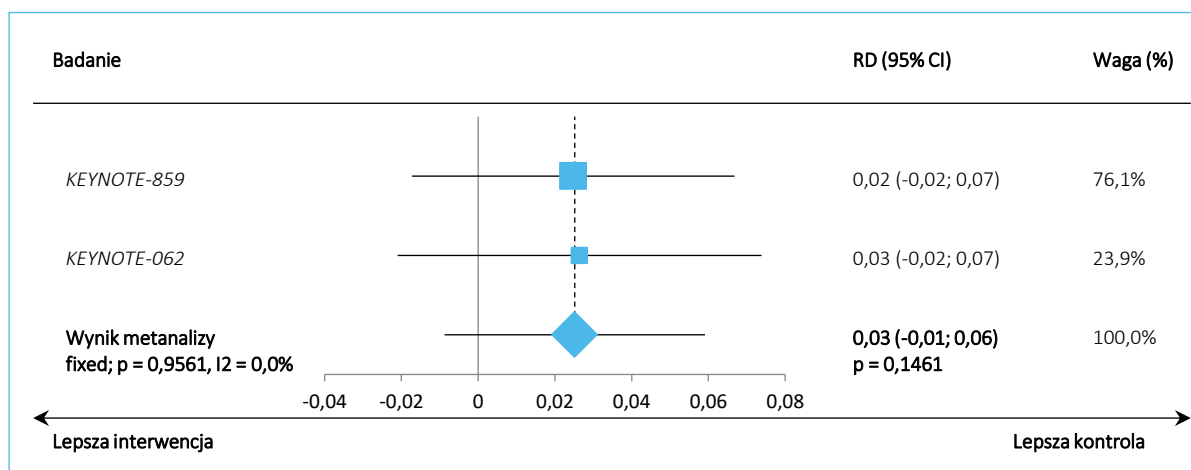
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 48. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



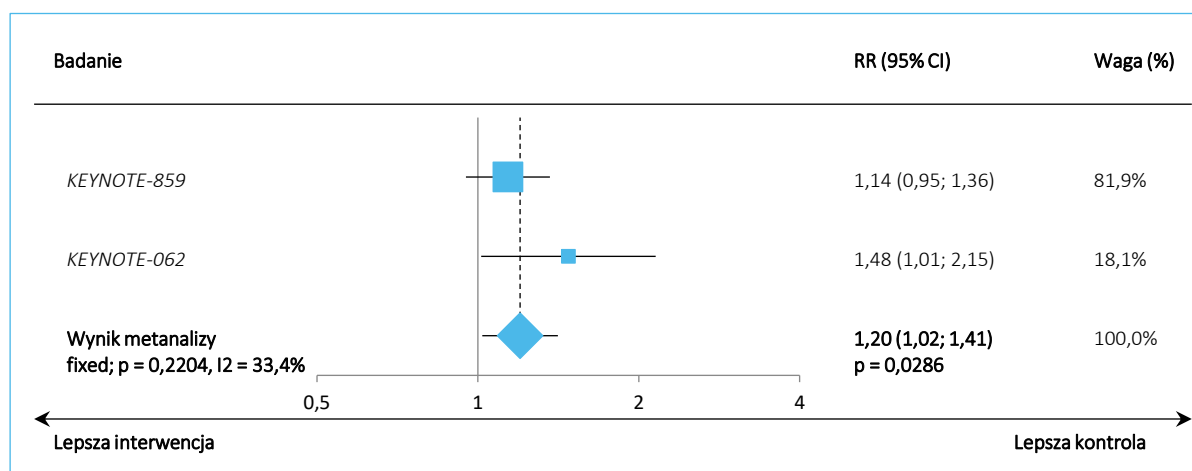
Wykres 49. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



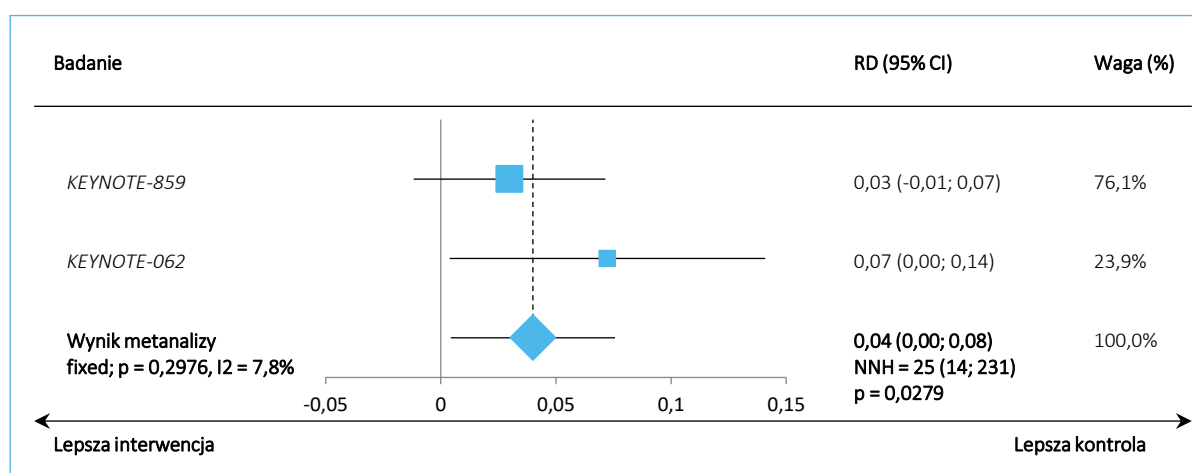
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 50. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



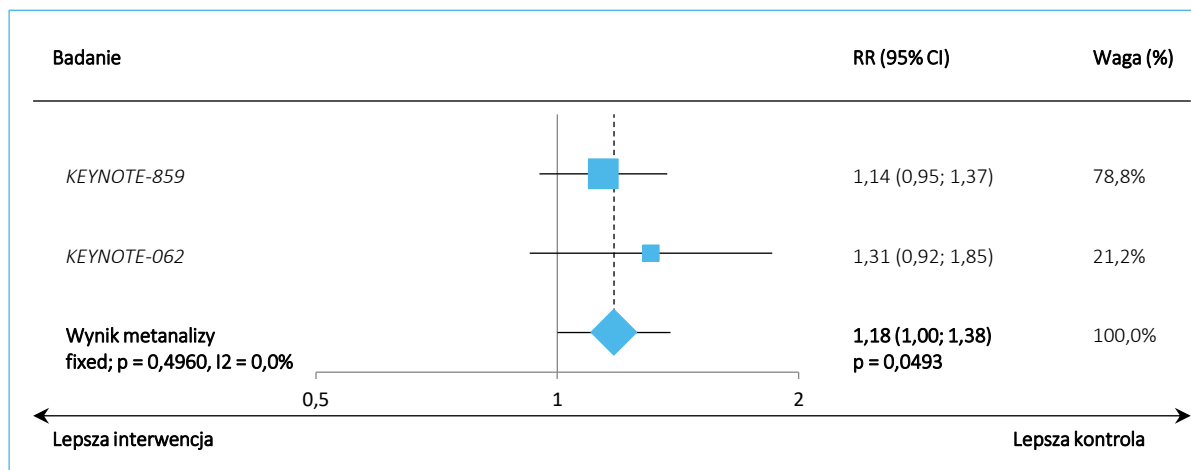
Wykres 51. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



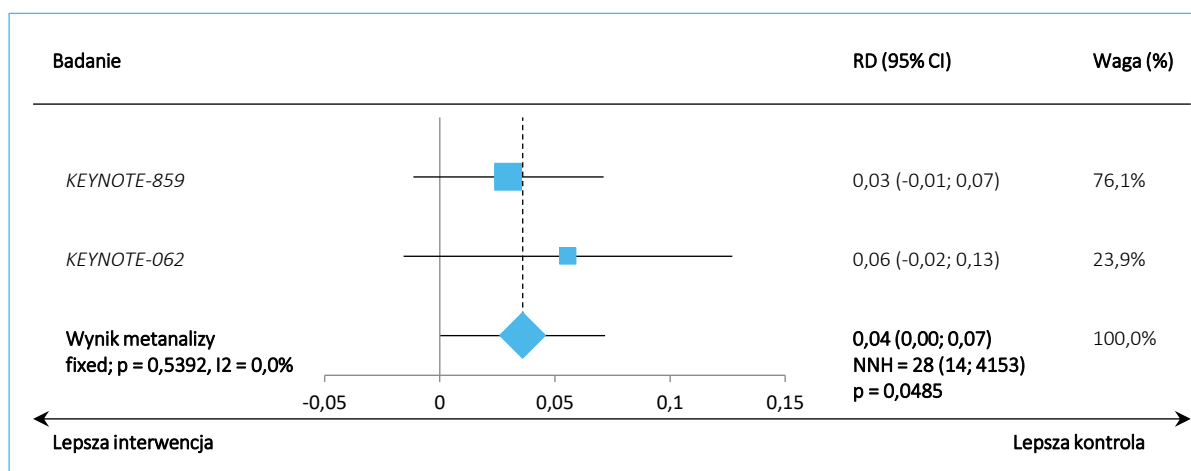
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

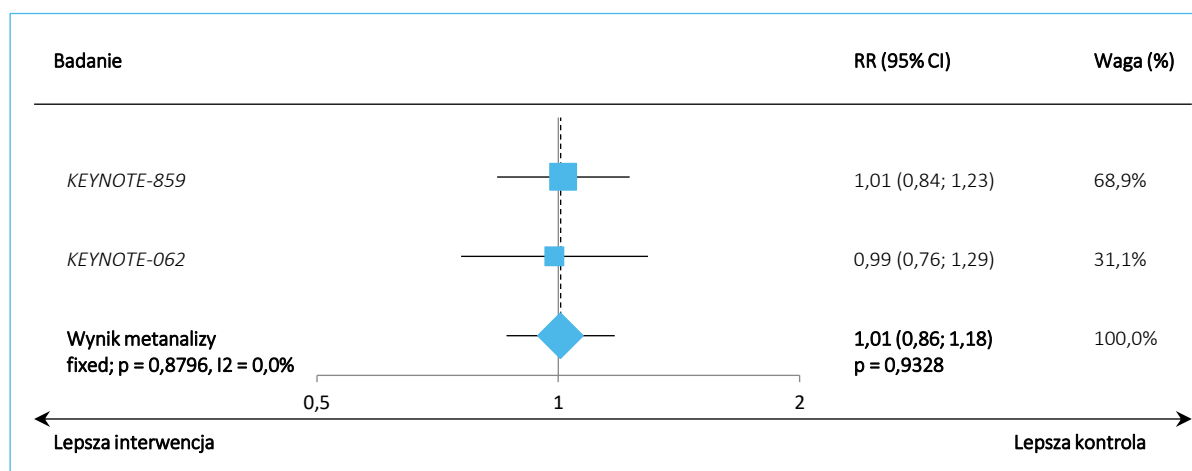
Wykres 52. Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



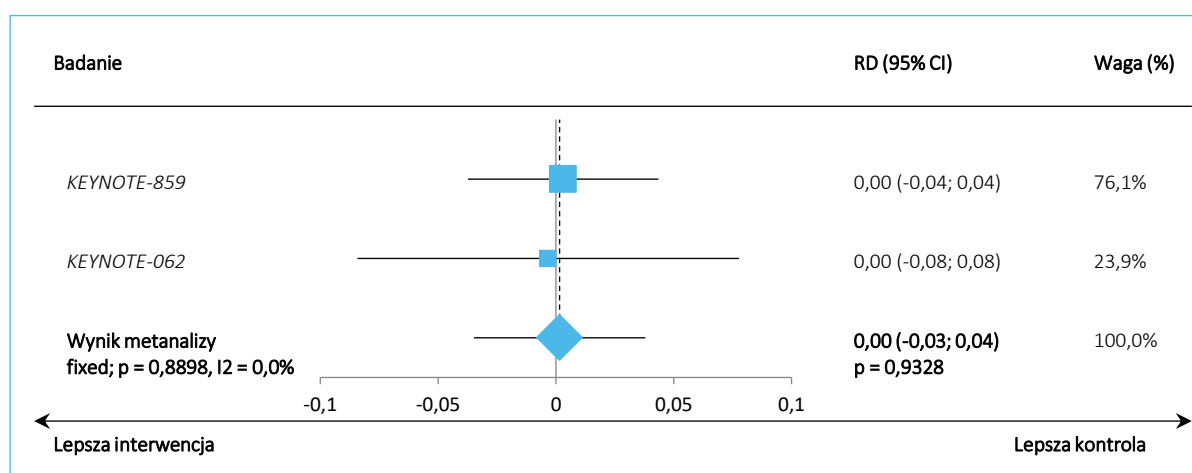
Wykres 53. Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



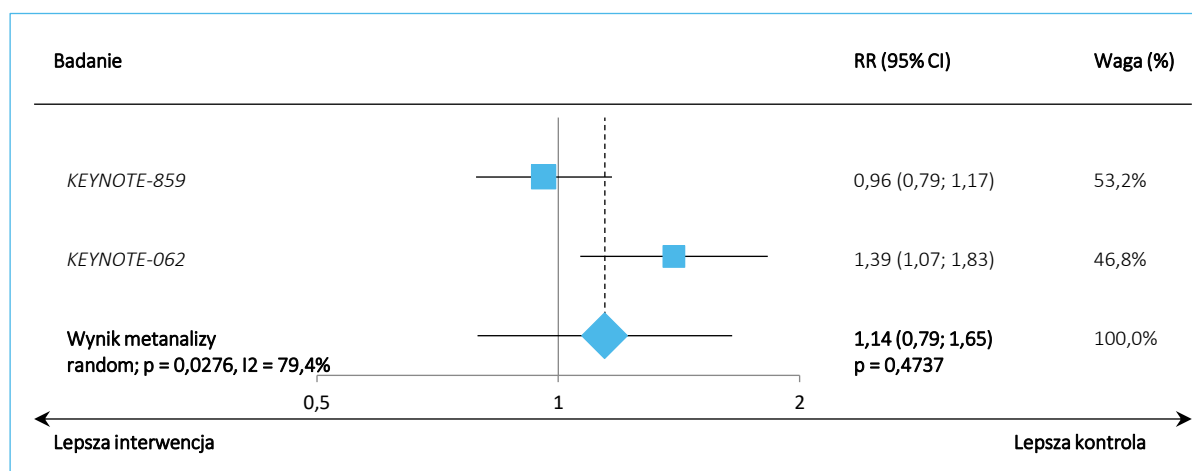
Wykres 54. Spadek apetytu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



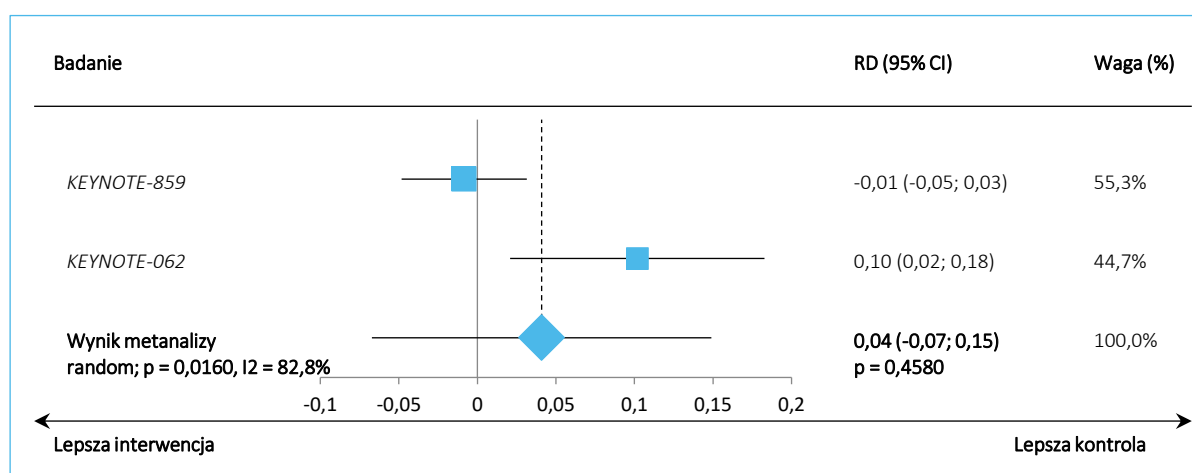
Wykres 55. Spadek apetytu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



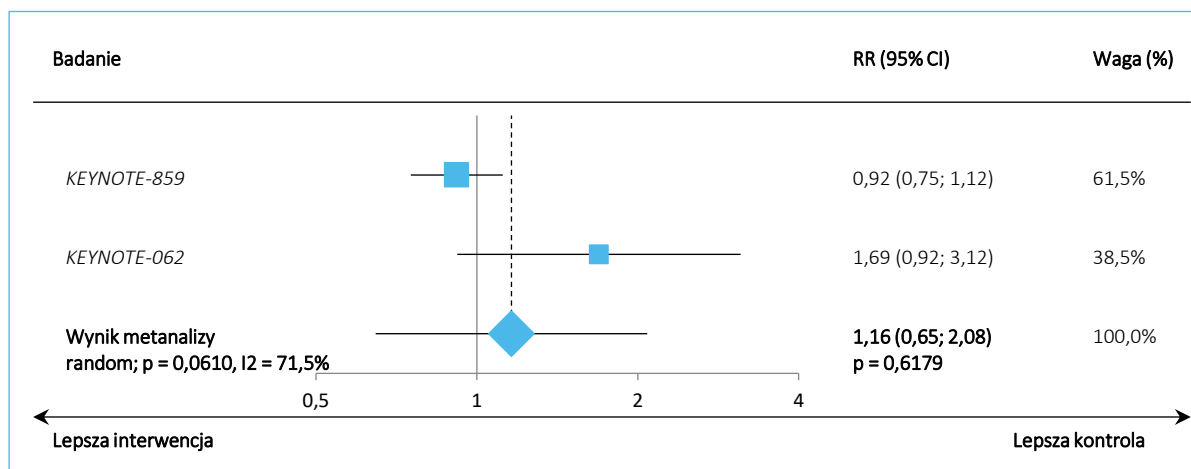
Wykres 56. Zmęczenie – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



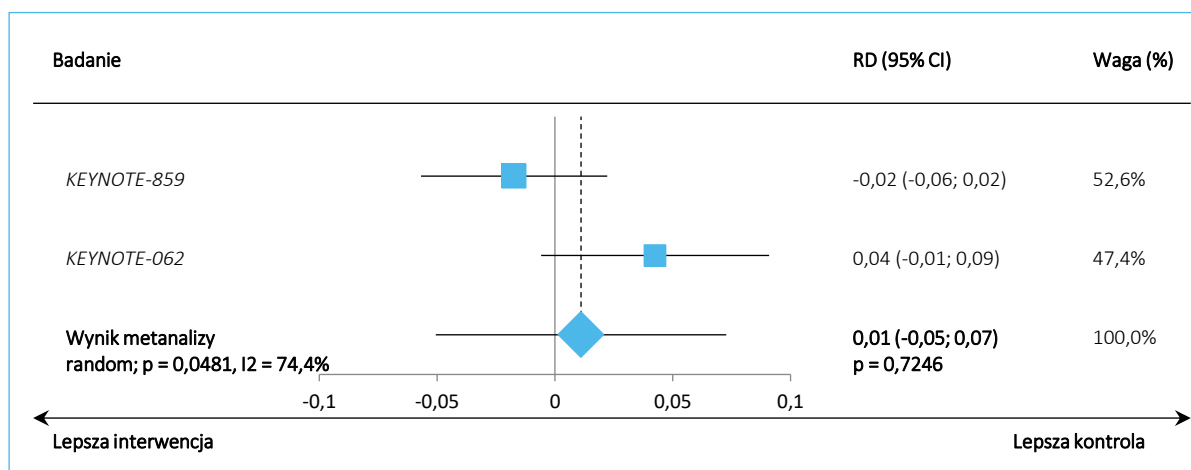
Wykres 57. Zmęczenie – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



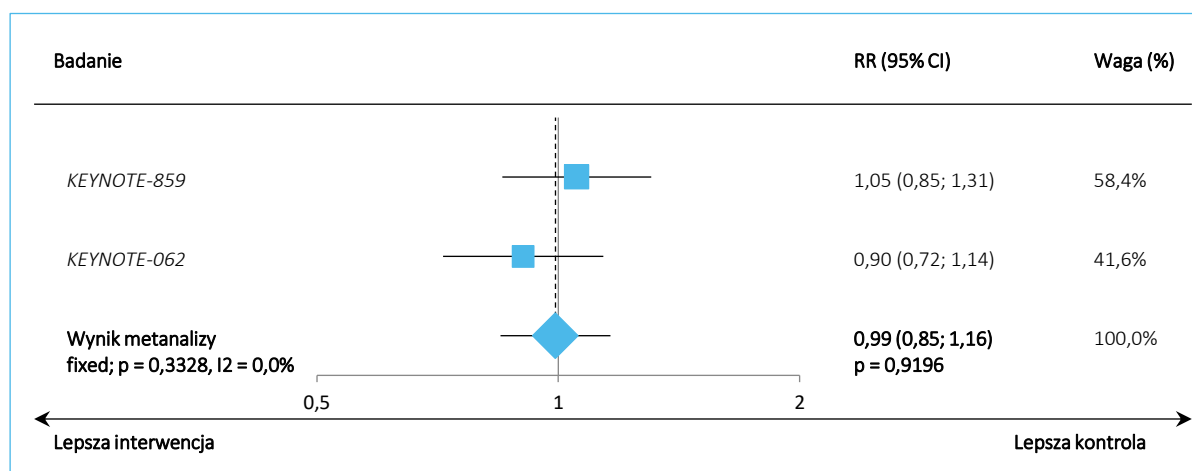
Wykres 58. Neuropatia obwodowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



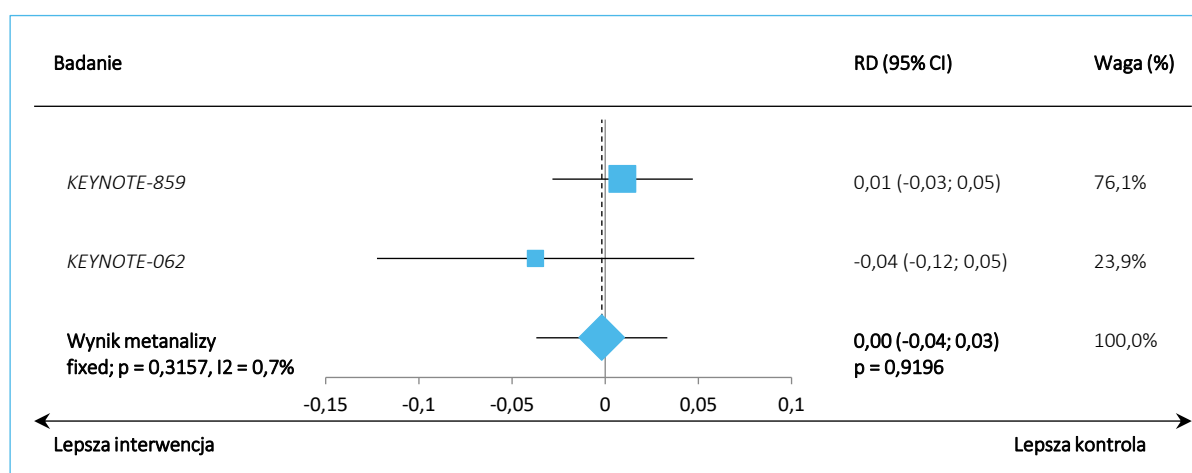
Wykres 59. Neuropatia obwodowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



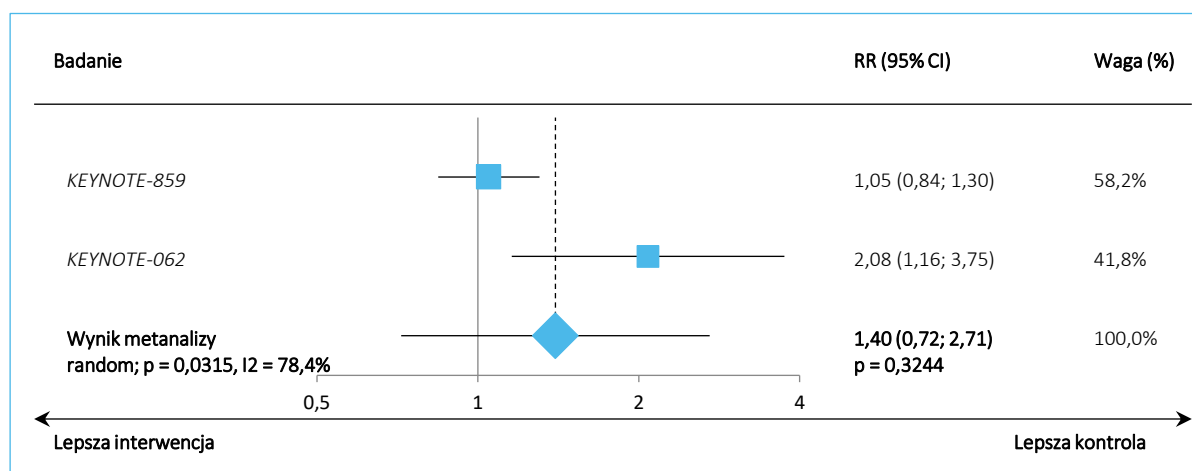
Wykres 60. Neutropenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



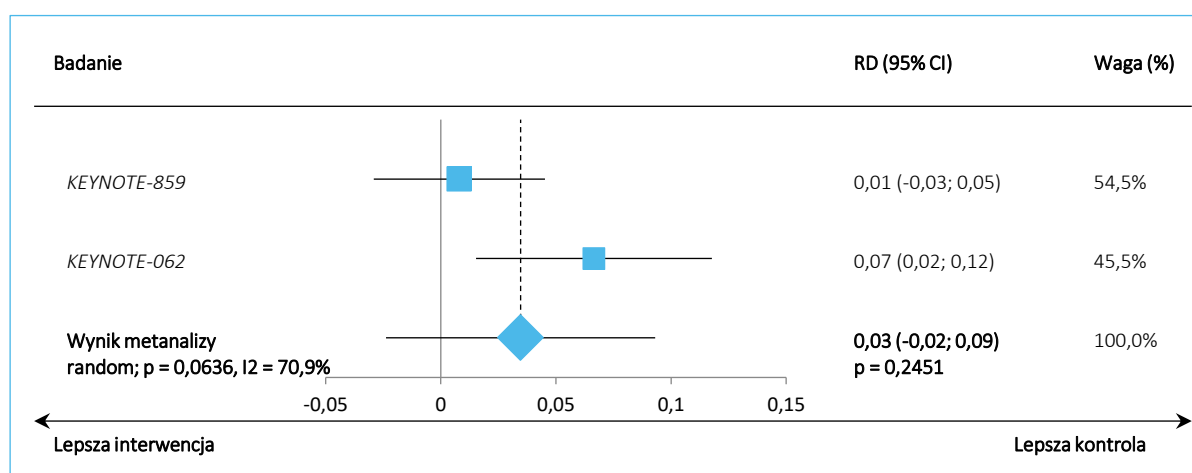
Wykres 61. Neutropenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 62. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



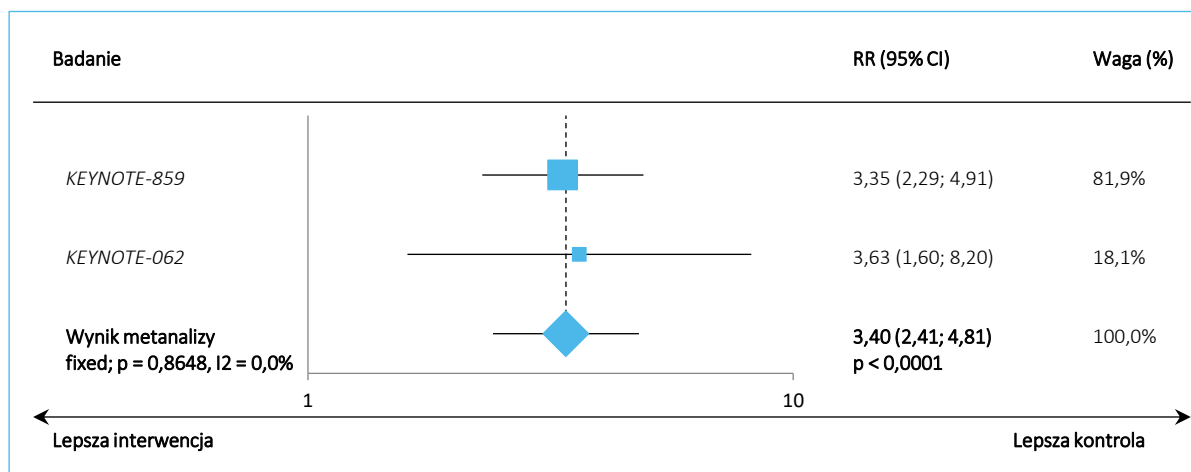
Wykres 63. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



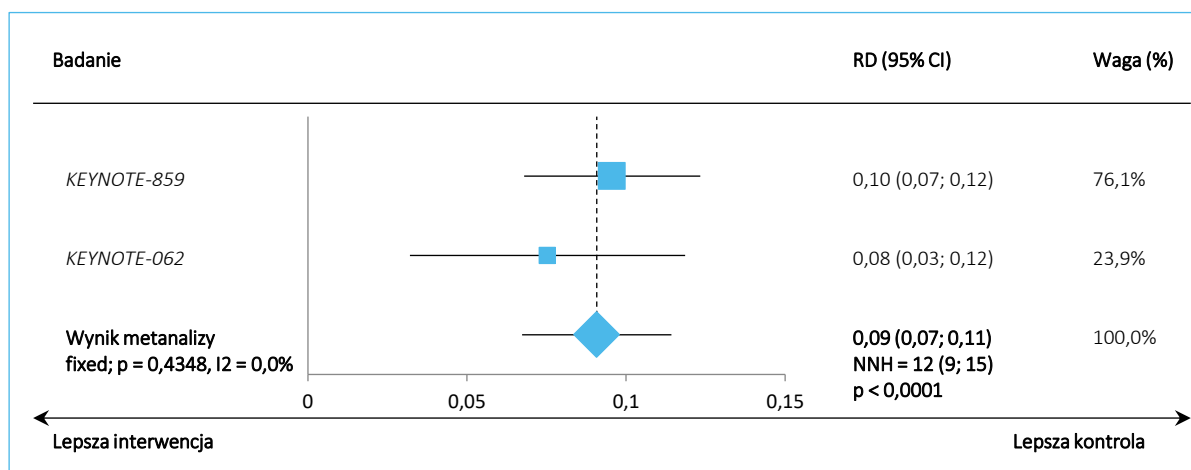
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 64. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD ocena ryzyka względnego (RR); -062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



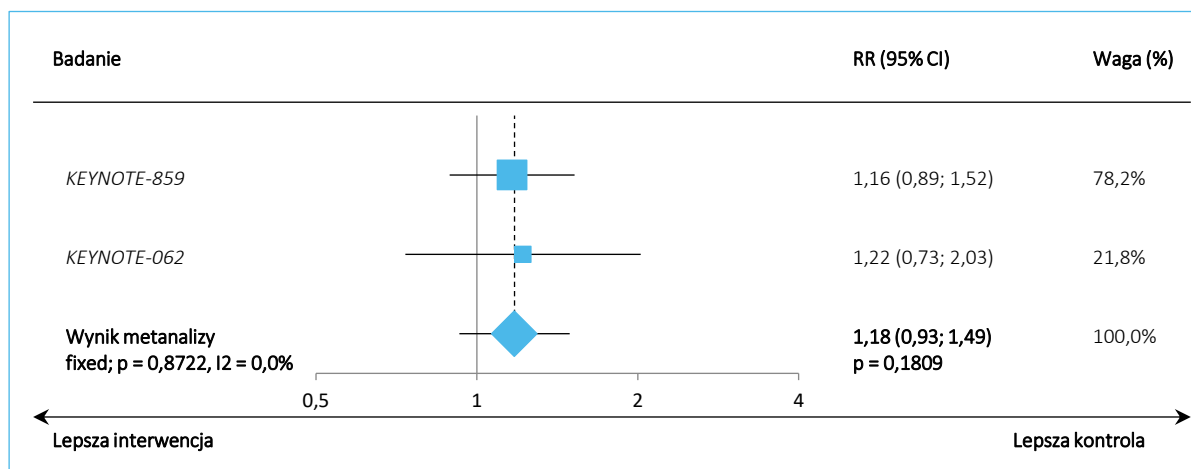
Wykres 65. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



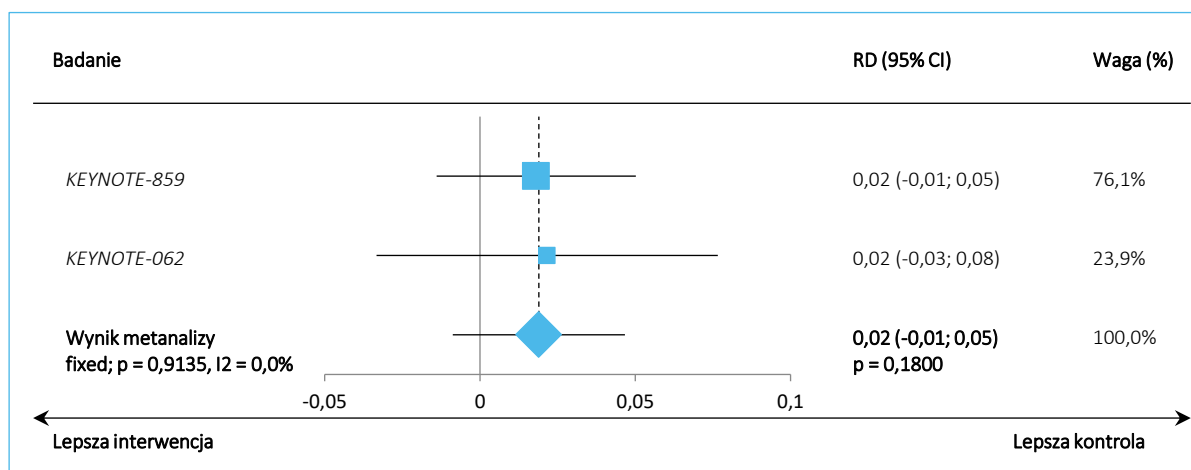
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 66. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



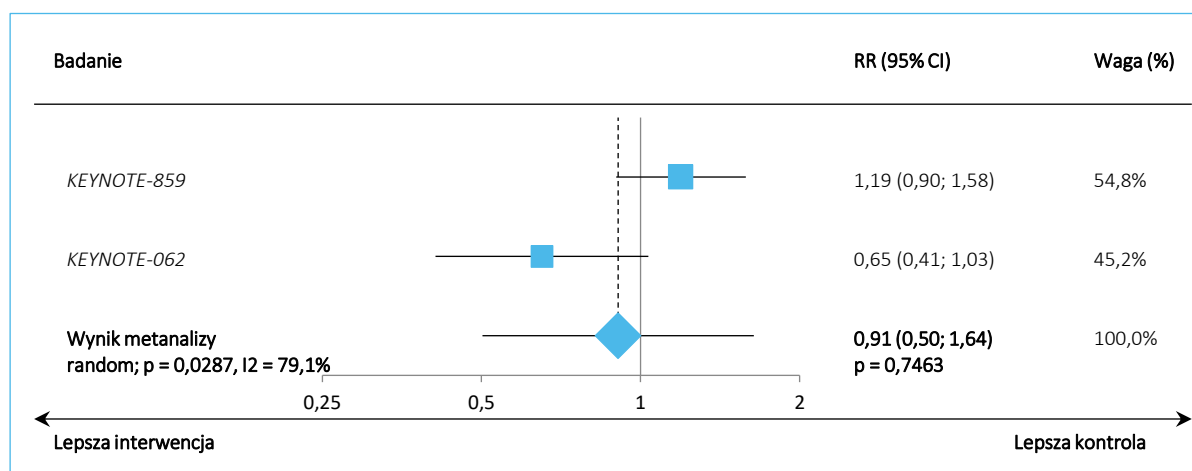
Wykres 67. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



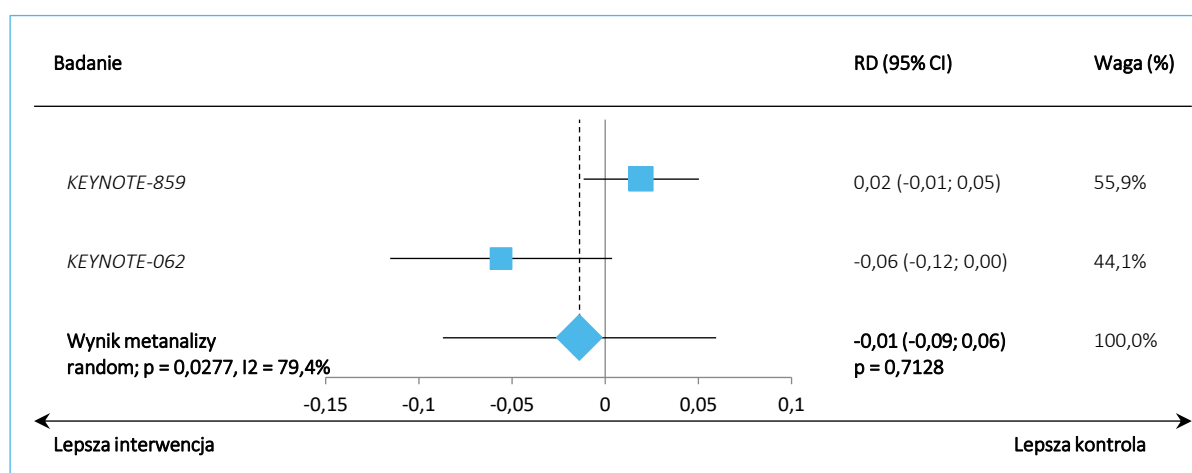
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

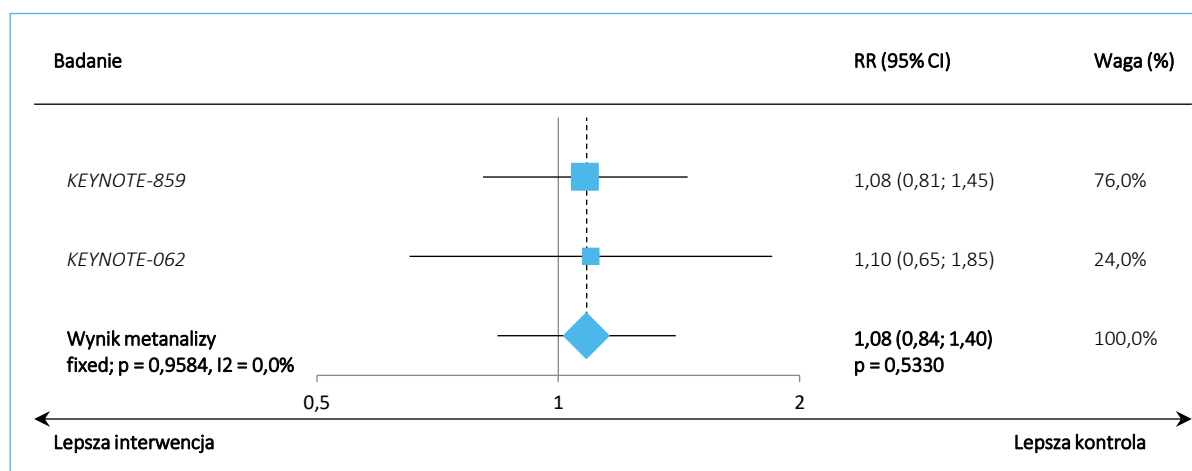
Wykres 68. Astenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



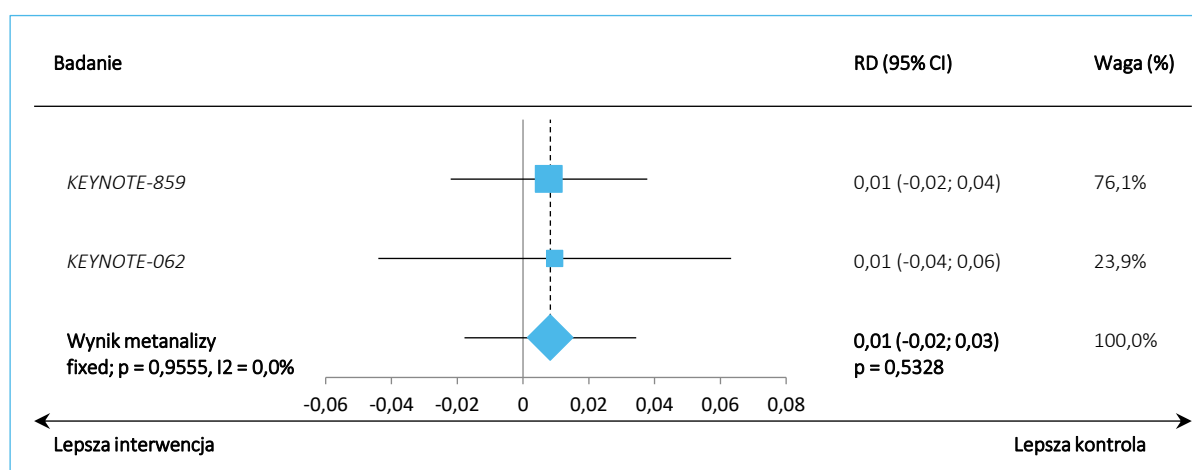
Wykres 69. Astenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 70. Małopłytkowość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



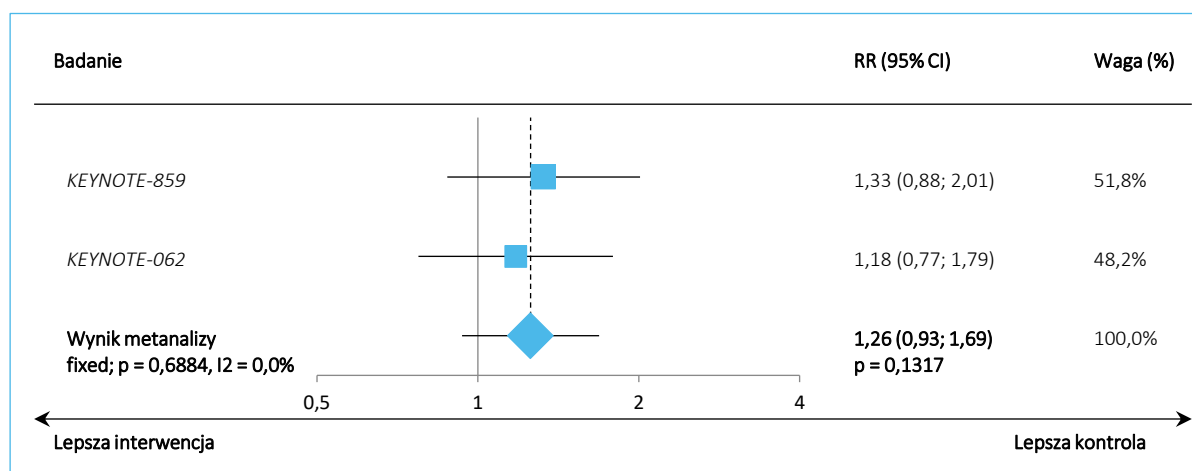
Wykres 71. Małopłytkowość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



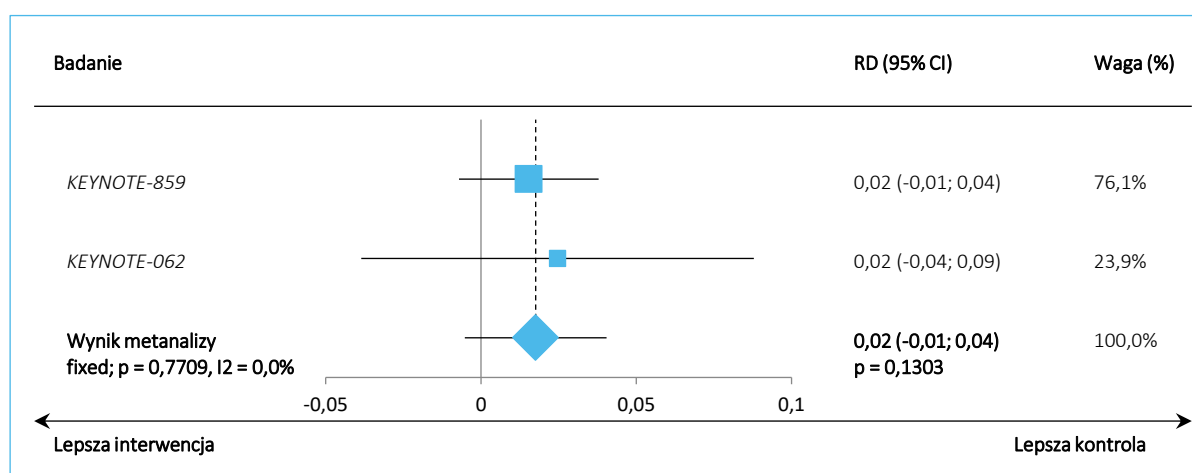
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 72. Zapalenie błony śluzowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



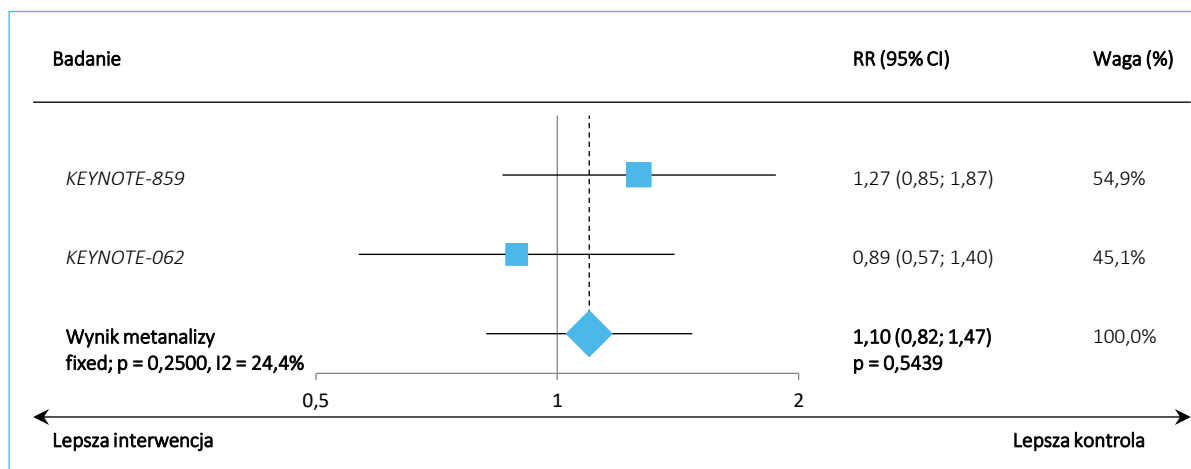
Wykres 73. Zapalenie błony śluzowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



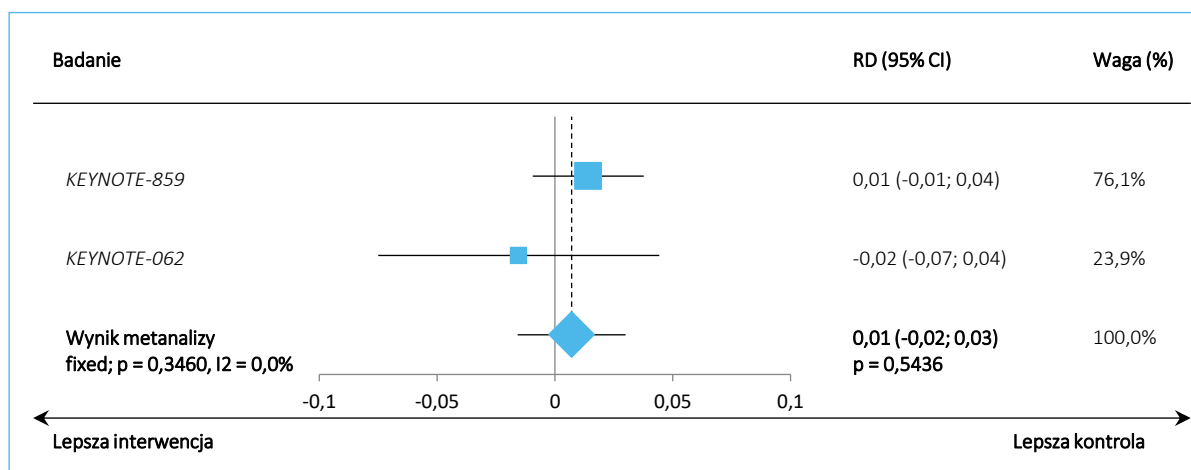
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 74. Zapalenie jamy ustnej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



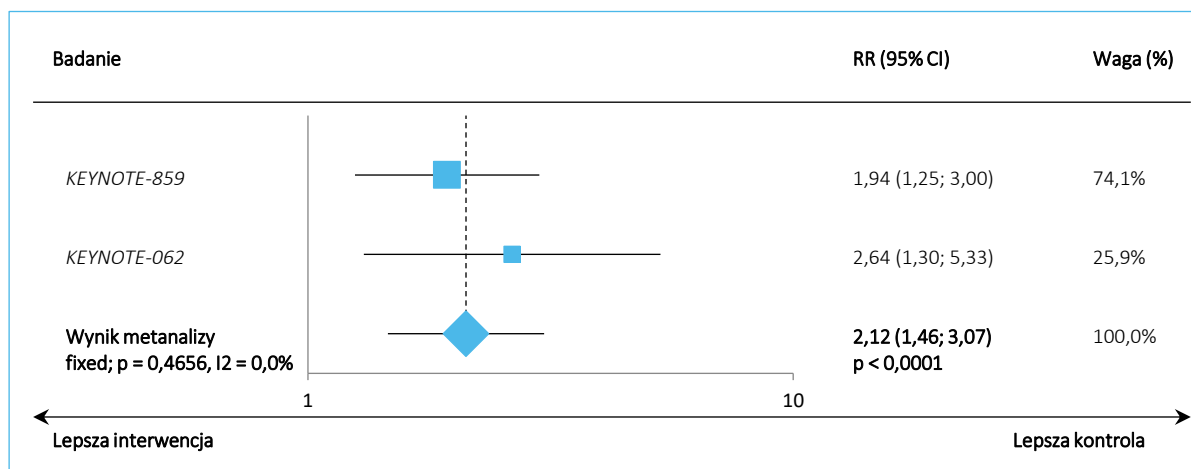
Wykres 75. Zapalenie jamy ustnej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



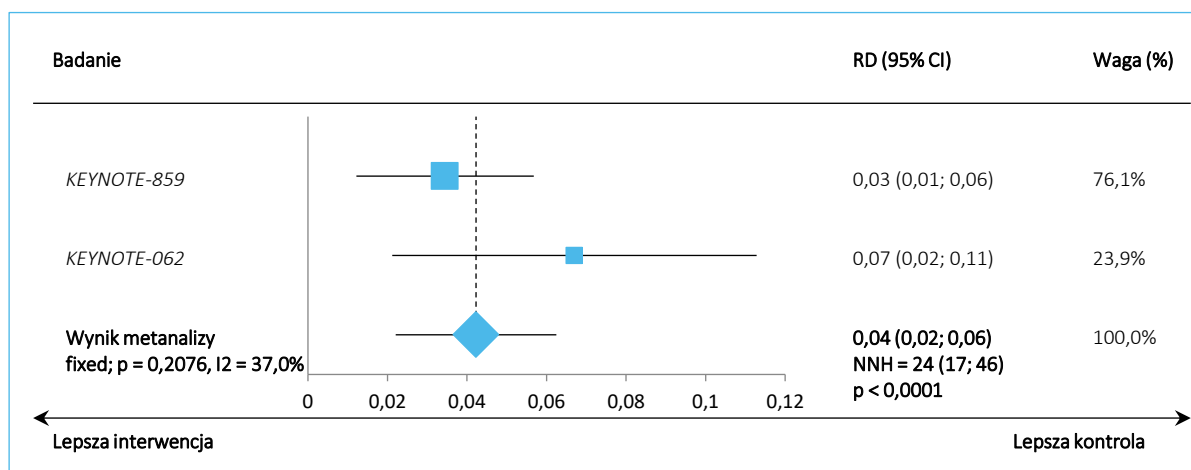
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 76. Wysypka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



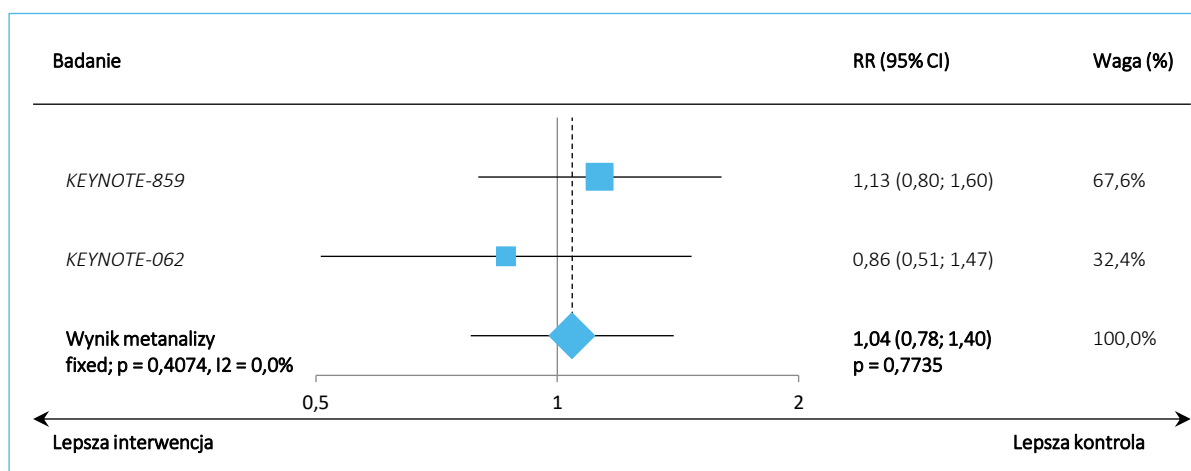
Wykres 77. Wysypka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



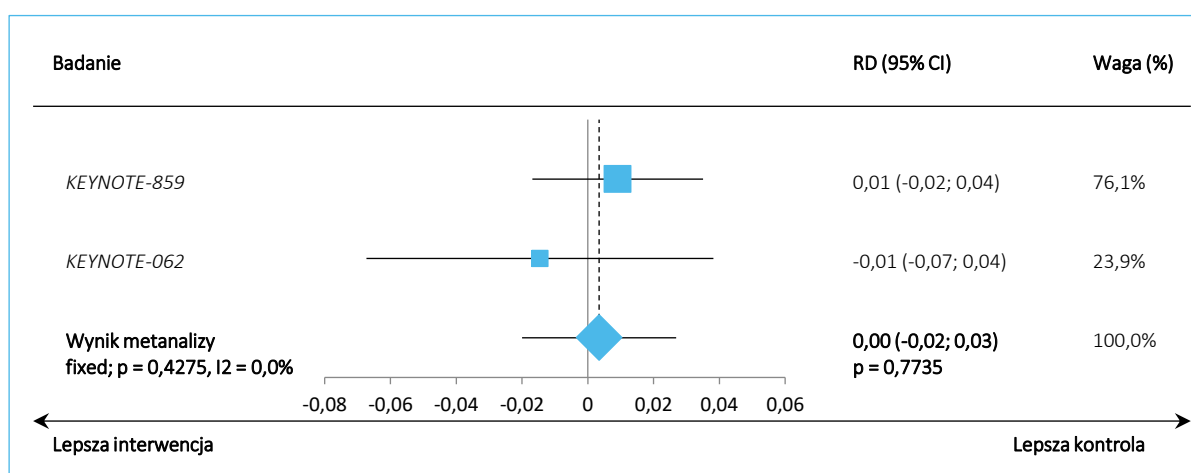
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 78. Zaparcia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



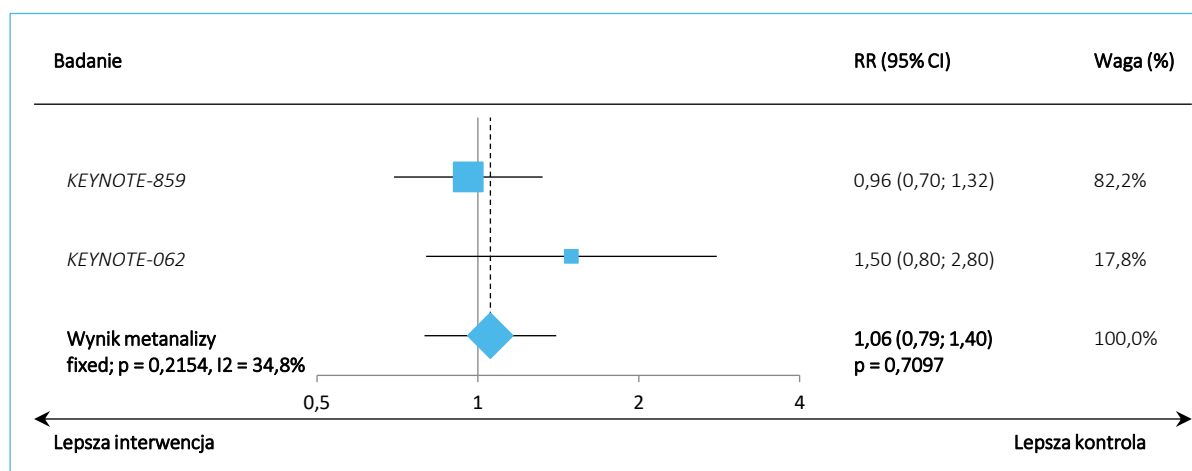
Wykres 79. Zaparcia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



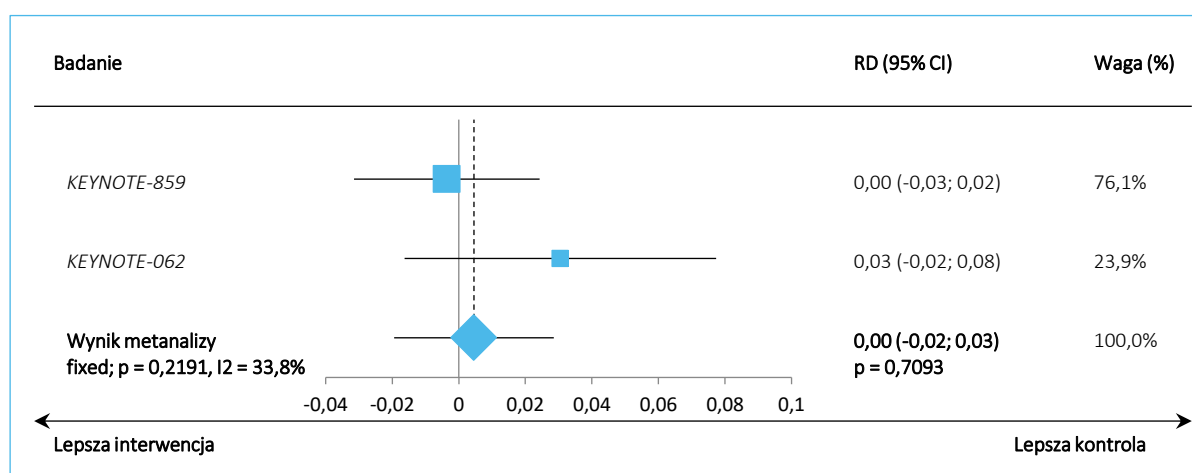
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

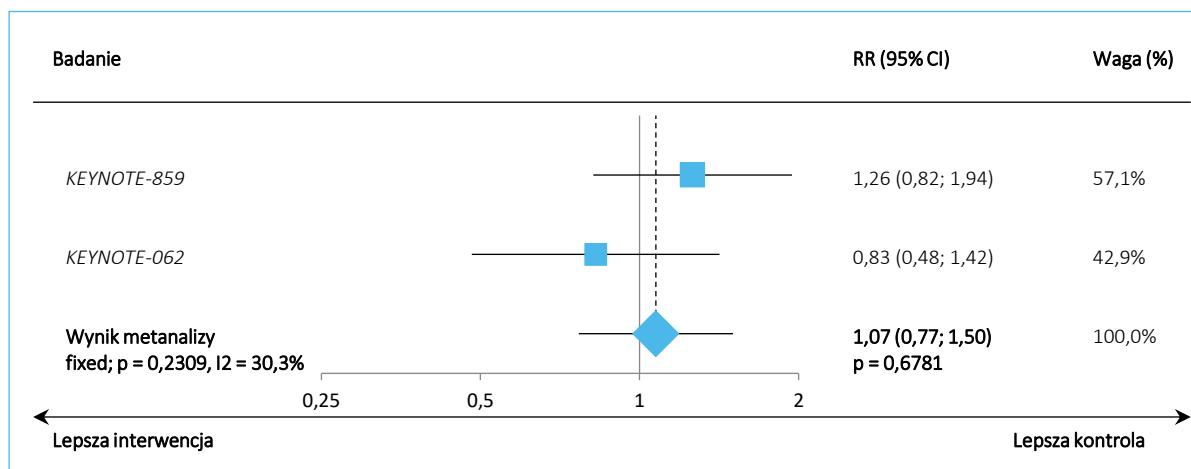
Wykres 80. Spadek masy ciała – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



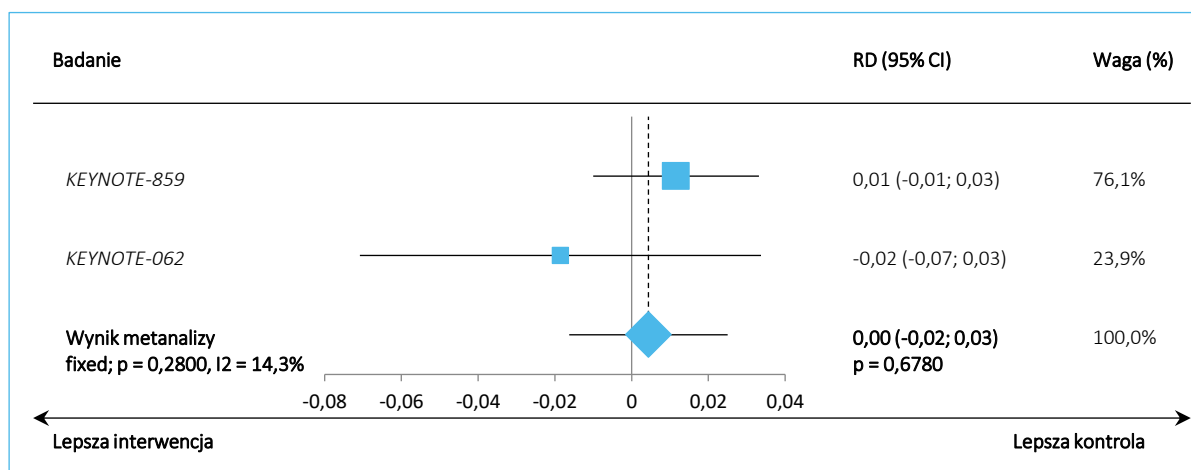
Wykres 81. Spadek masy ciała – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



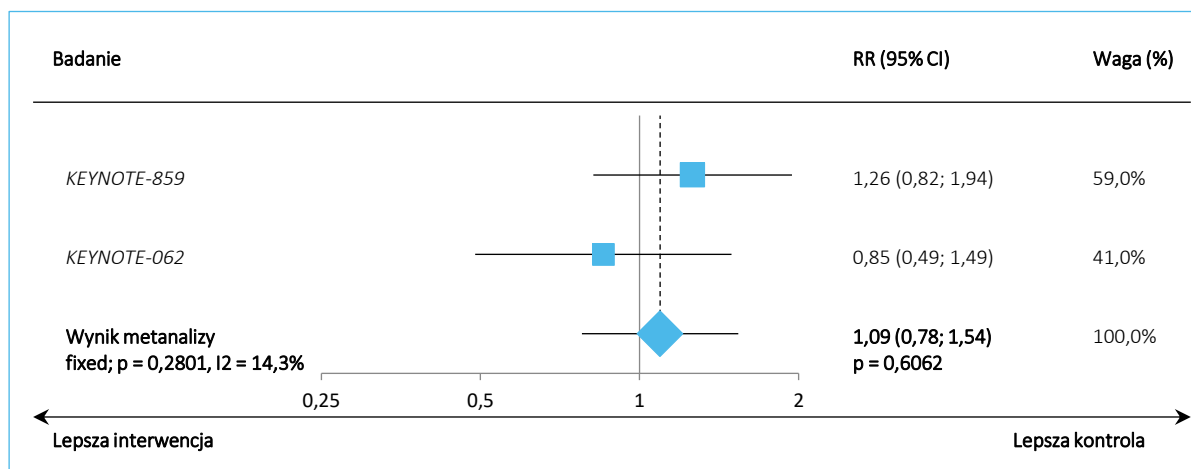
Wykres 82. Zaburzenia smaku (dysgeuzja)– ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



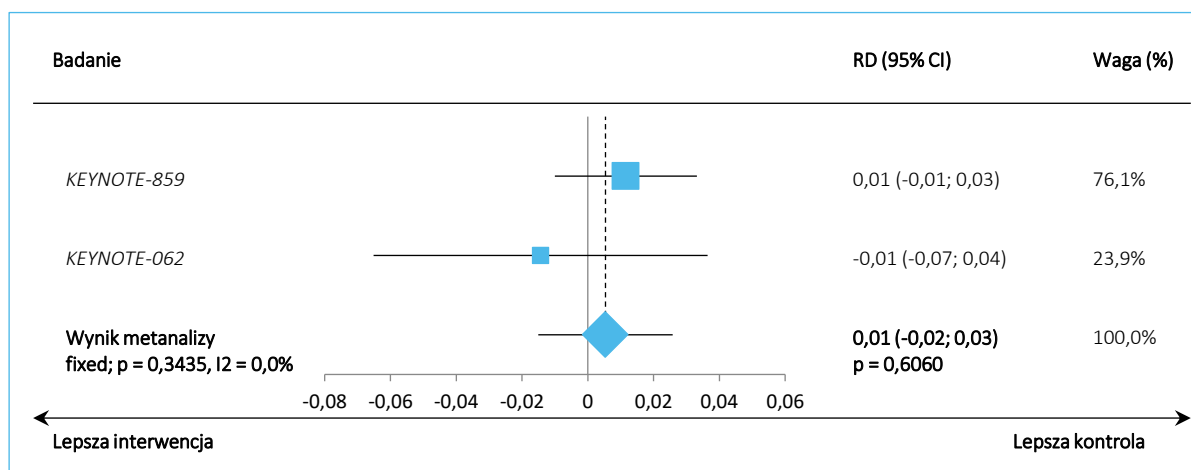
Wykres 83. Zaburzenia smaku (dysgeuzja)– ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



Wykres 84. Leukopenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



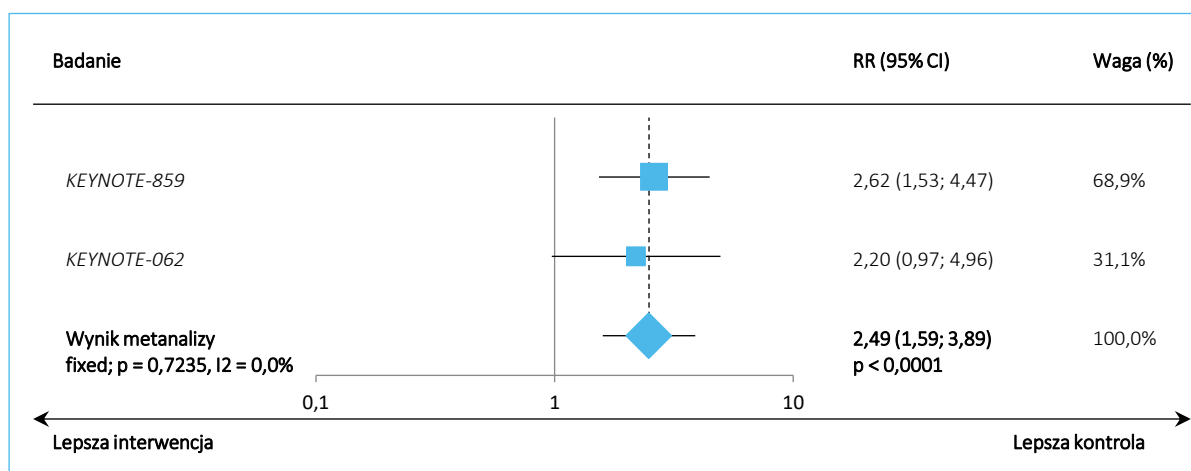
Wykres 85. Leukopenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



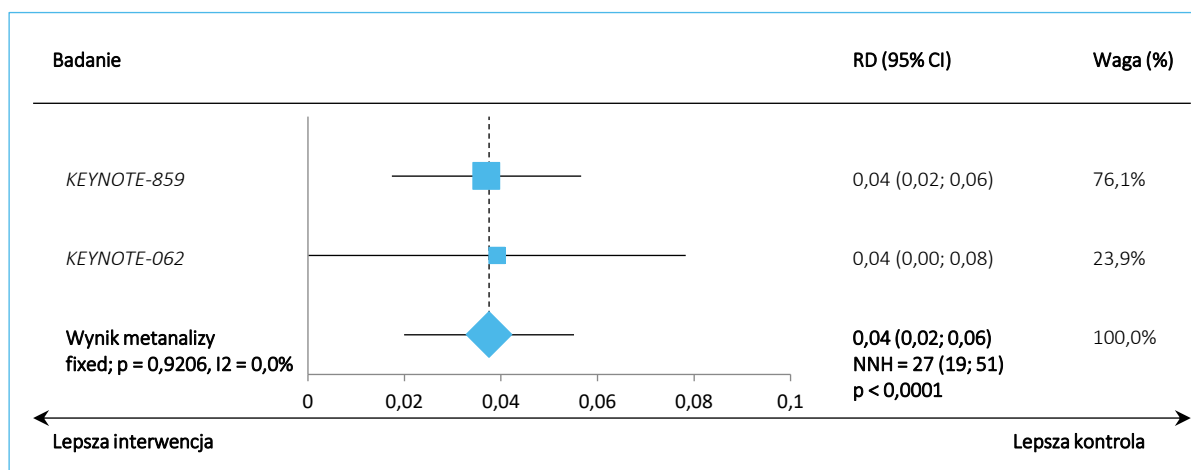
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 86. Świąd – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



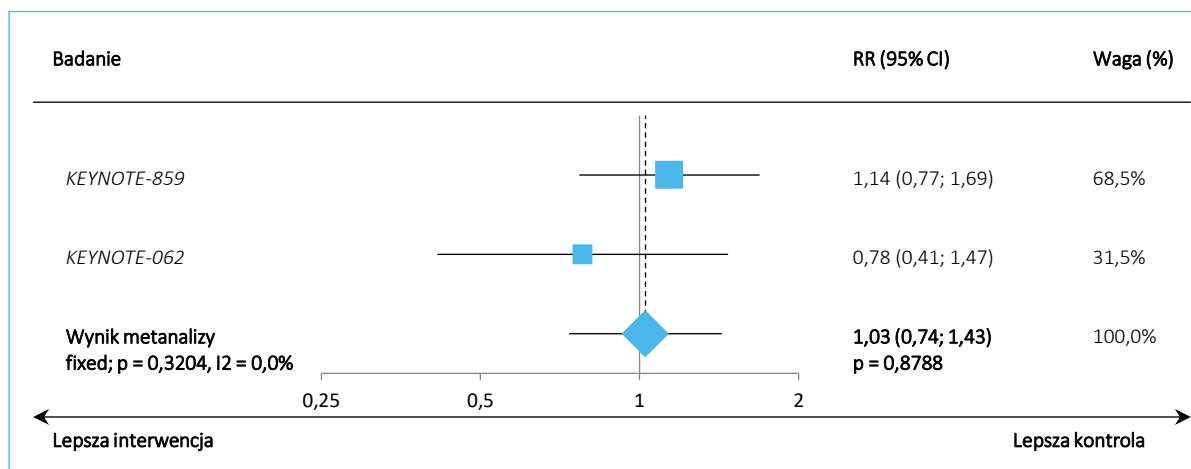
Wykres 87. Świąd – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



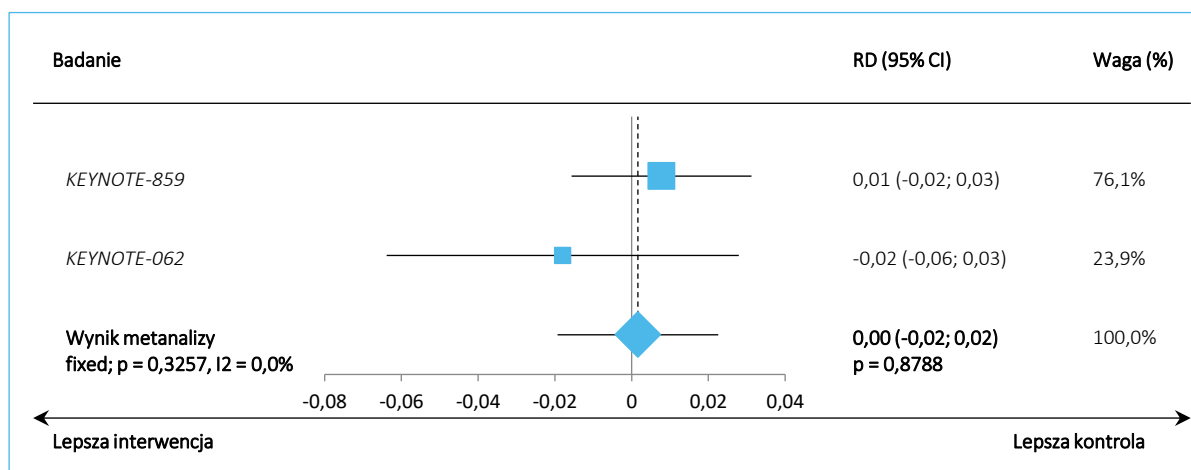
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

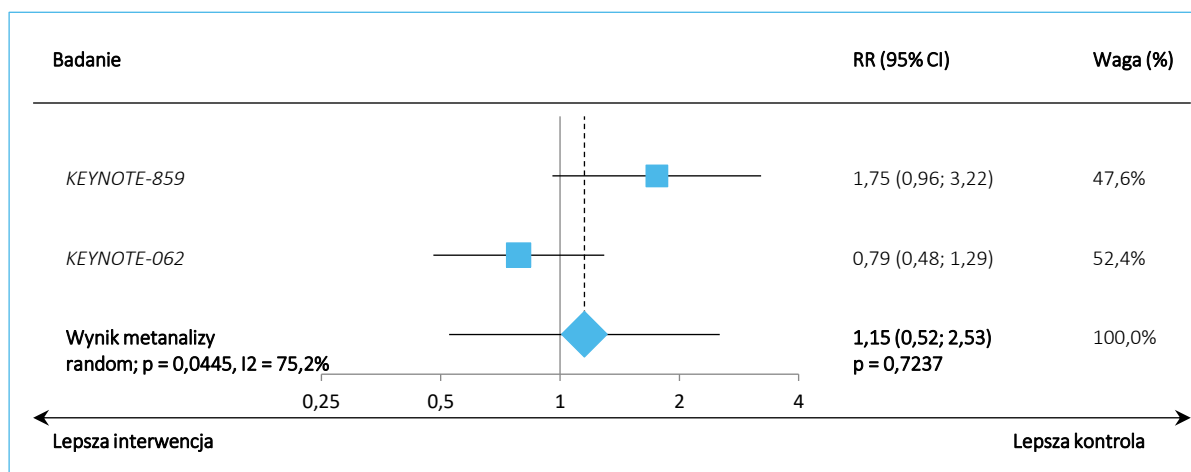
Wykres 88. Hipokaliemia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



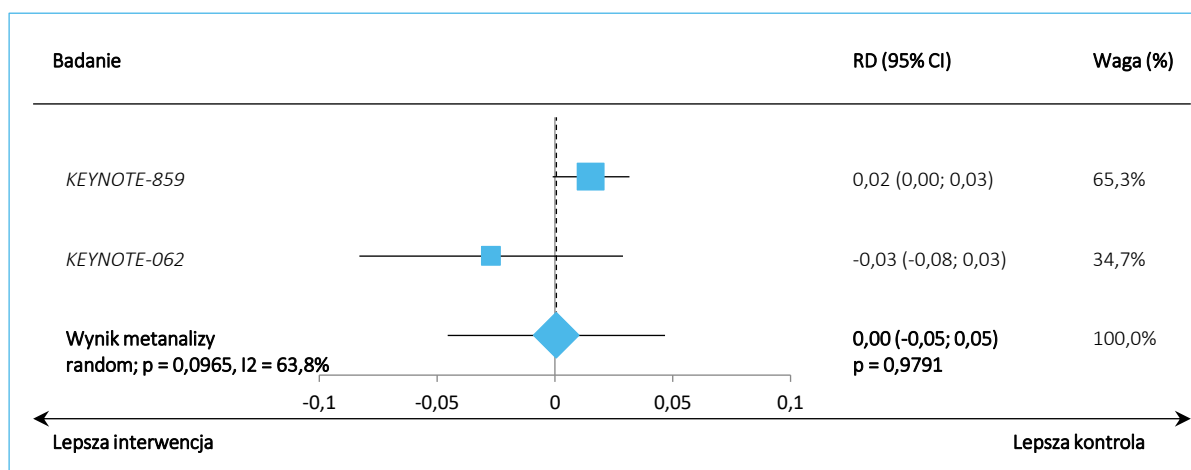
Wykres 89. Hipokaliemia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



Wykres 90. Podwyższenie stężenia kreatyniny w krwi– ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



Wykres 91. Podwyższenie stężenia kreatyniny w krwi– ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).

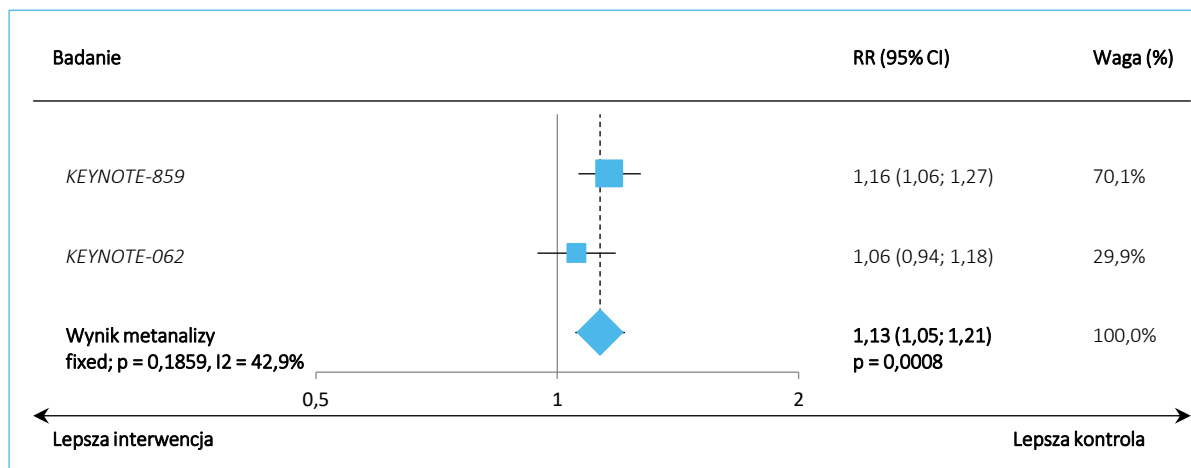


KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

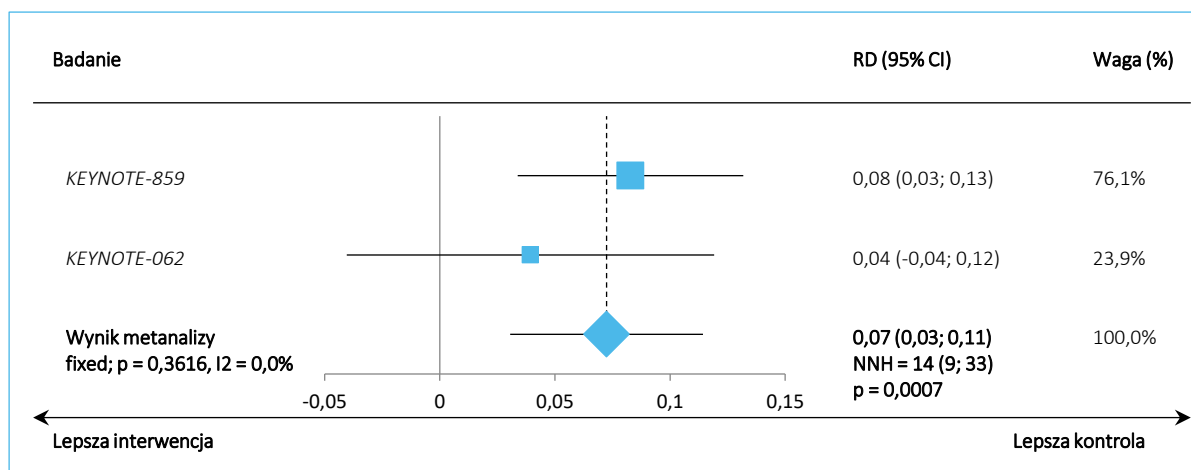
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

16.1.4 Ocena bezpieczeństwa: TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia

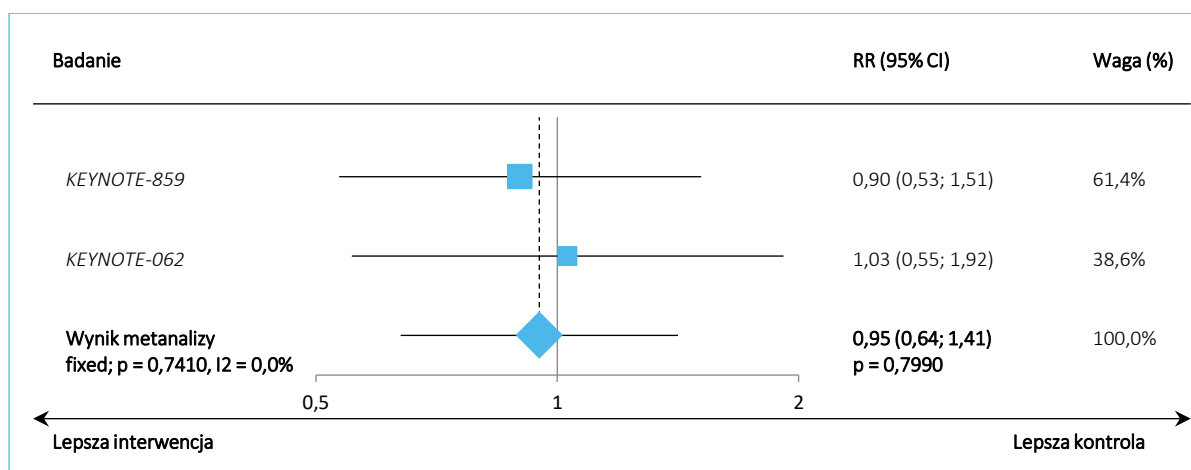
Wykres 92. Dowolne TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



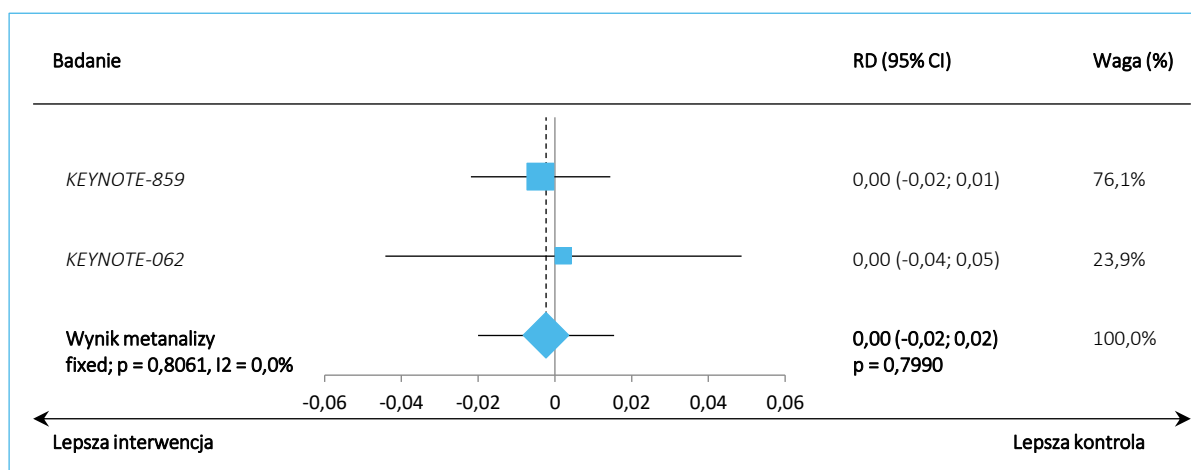
Wykres 93. Dowolne TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



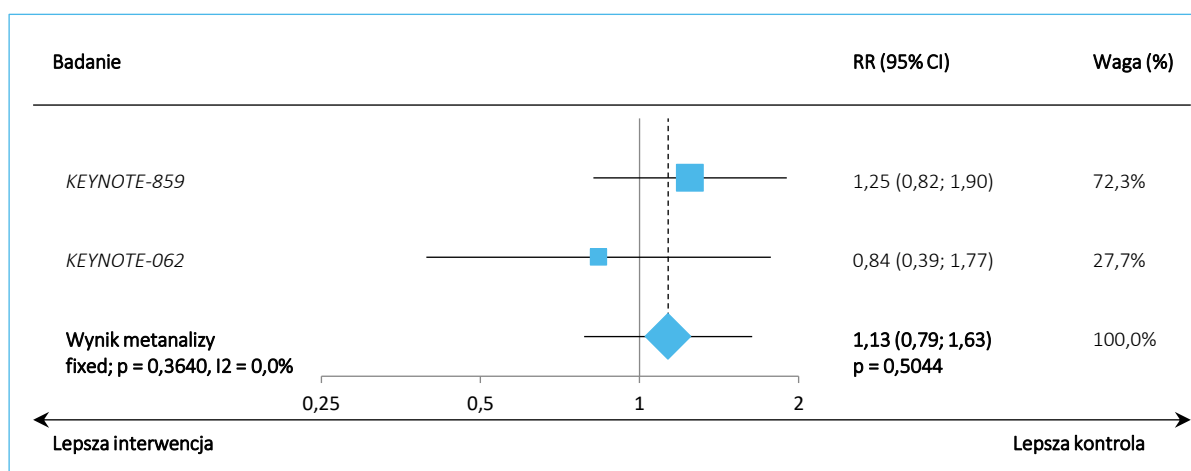
Wykres 94. Nudności – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 95. Nudności – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



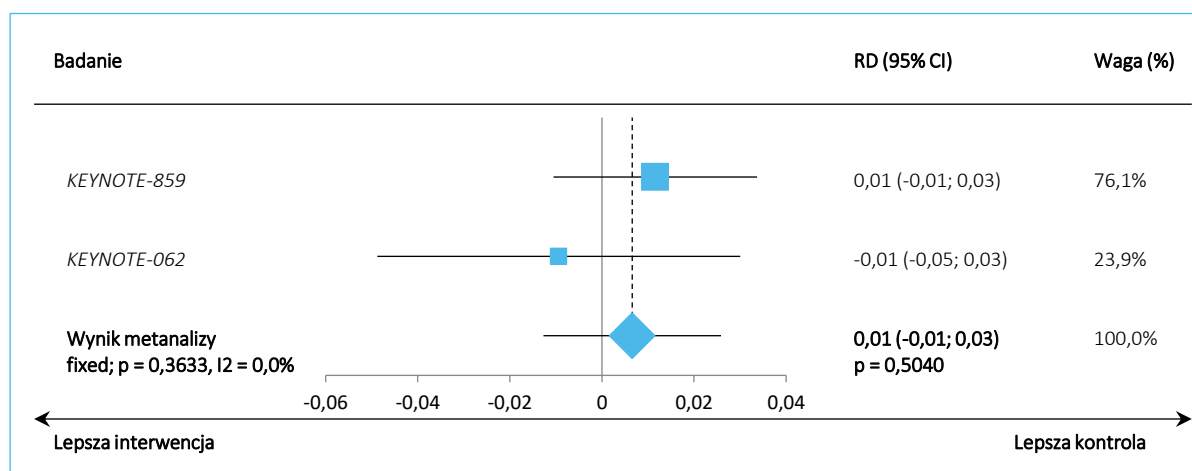
Wykres 96. Biegunka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



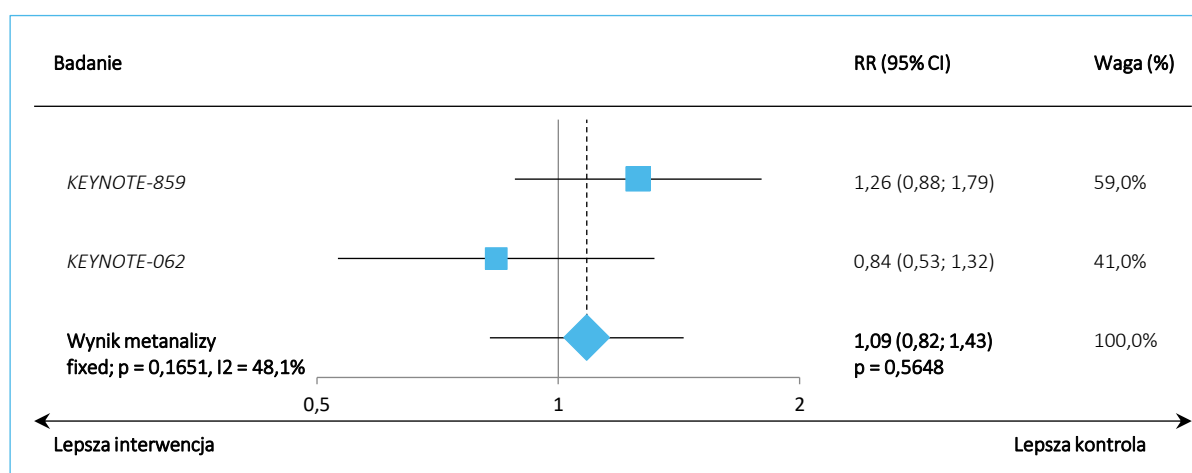
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

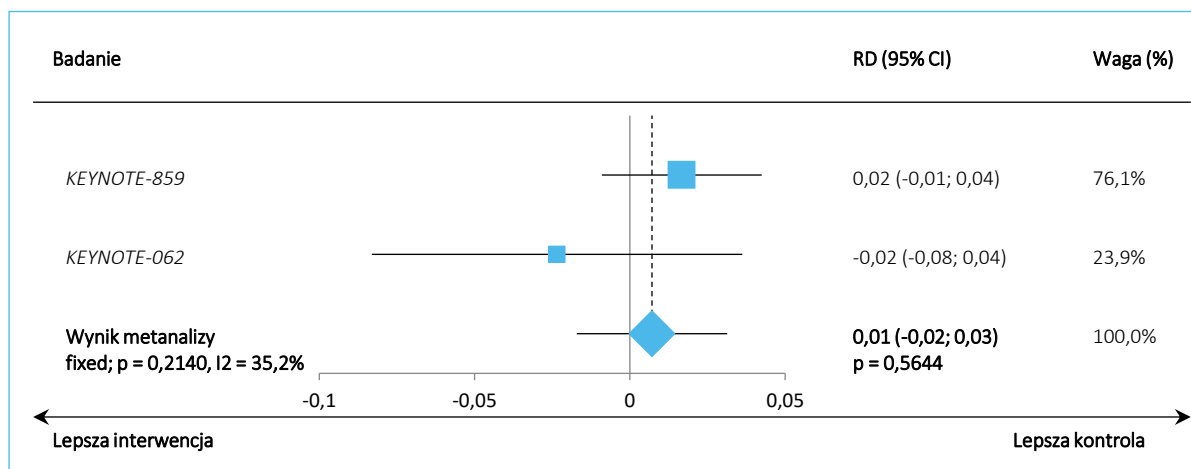
Wykres 97. Biegunka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



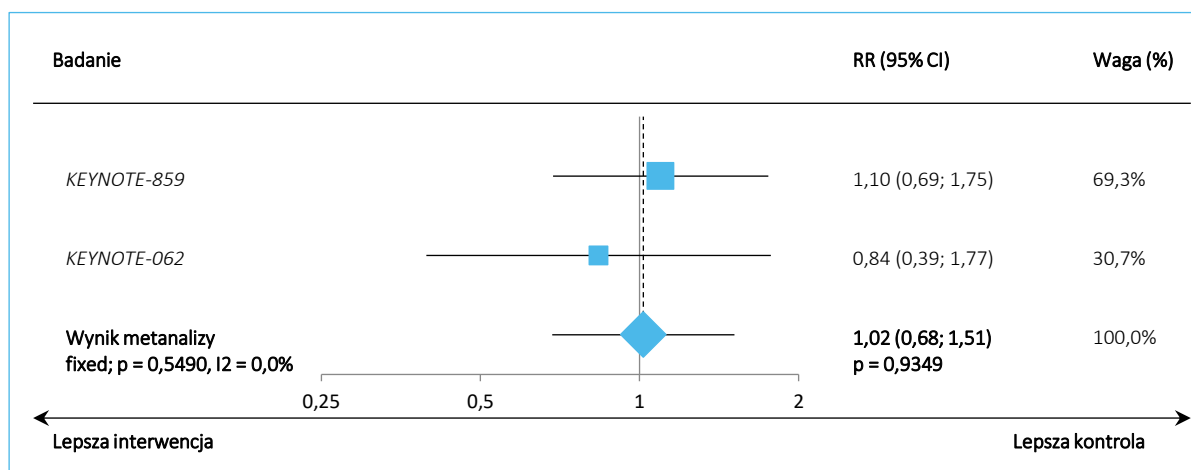
Wykres 98. Niedokrwistość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



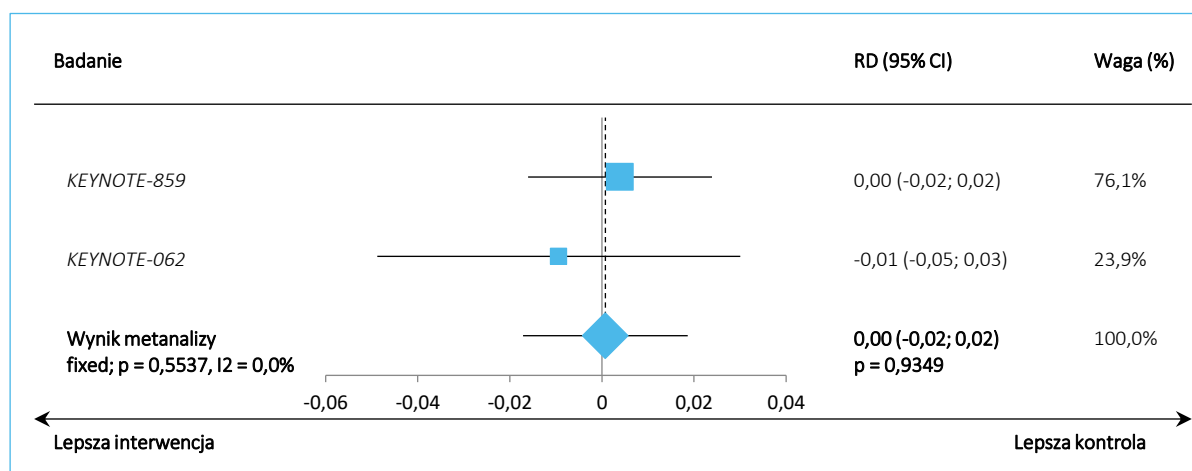
Wykres 99. Niedokrwistość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



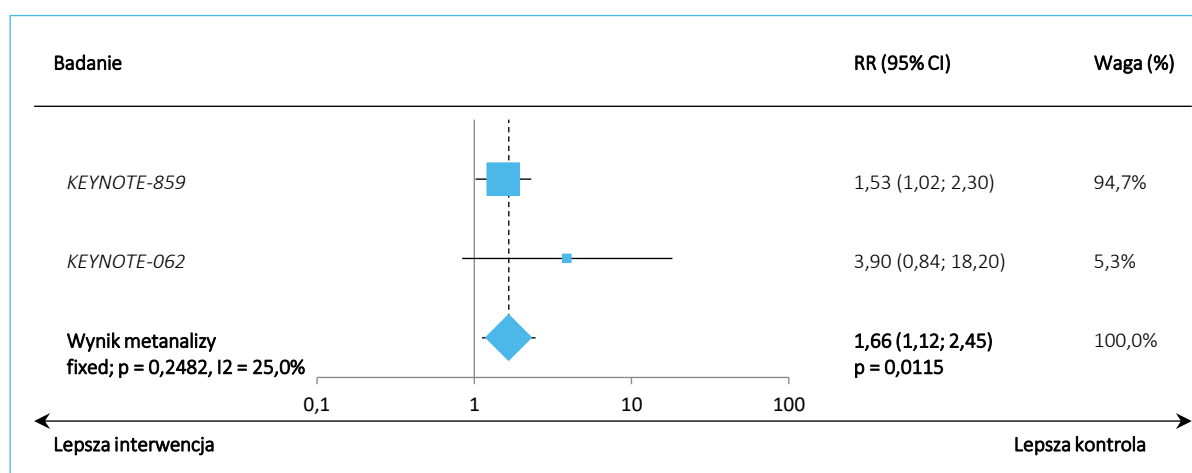
Wykres 100. Wymioty – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



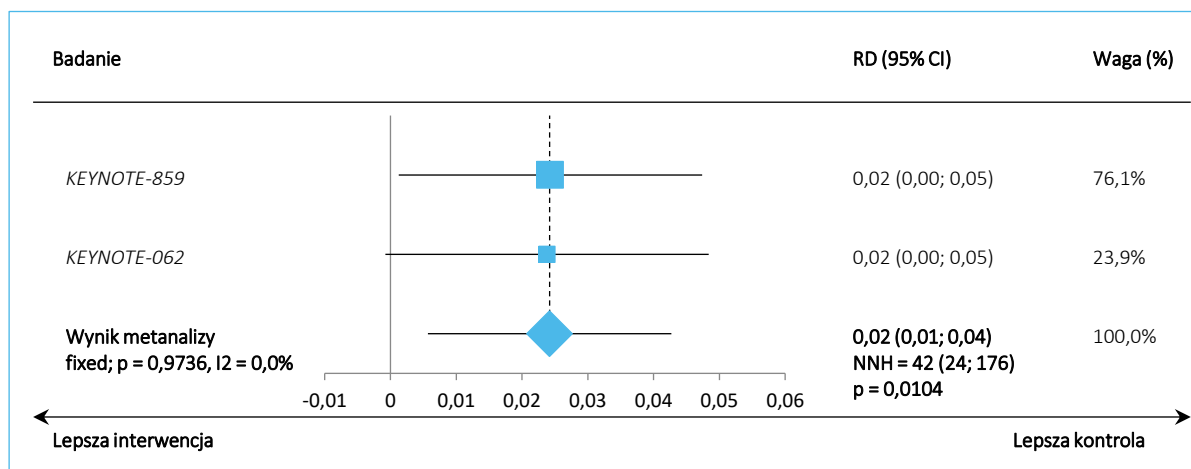
Wykres 101. Wymioty – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



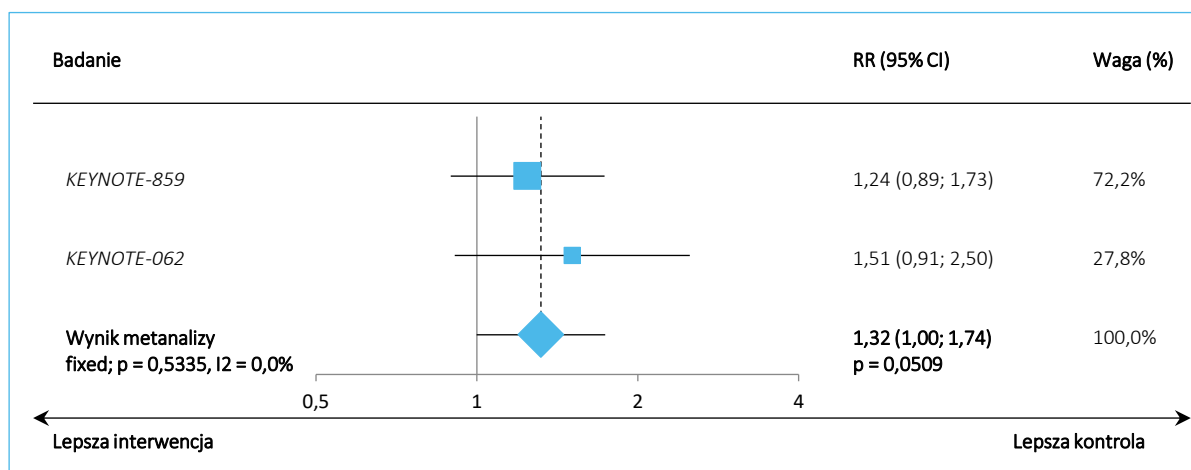
Wykres 102. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



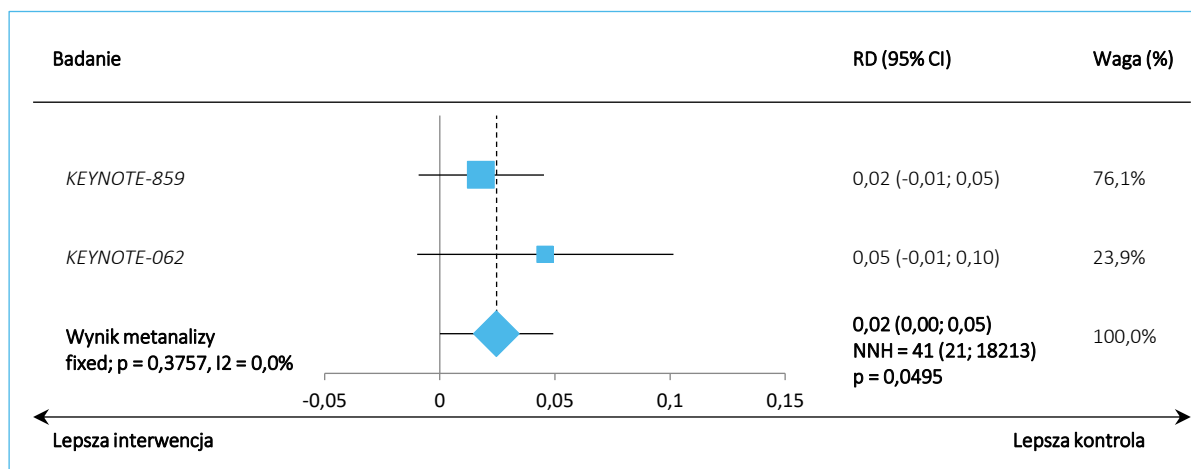
Wykres 103. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



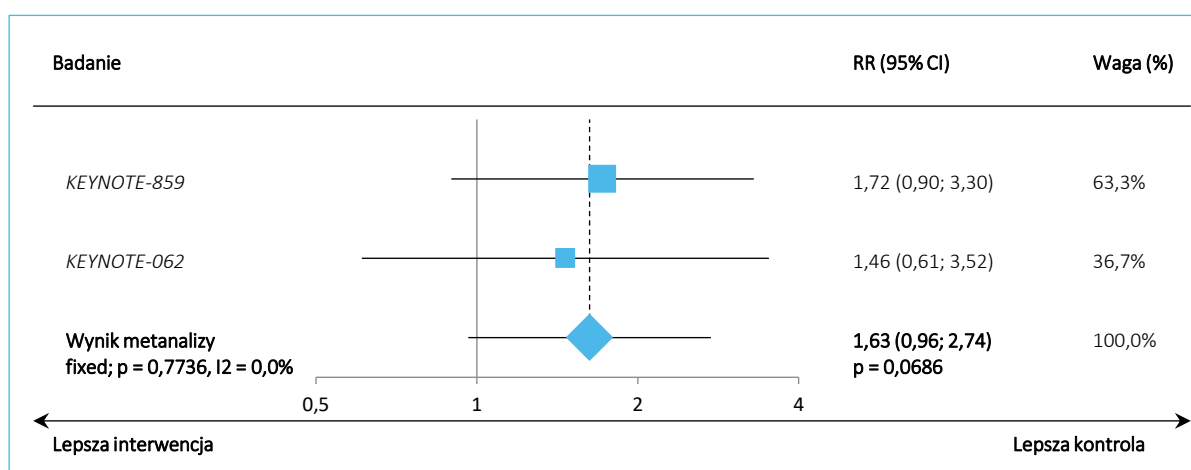
Wykres 104. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



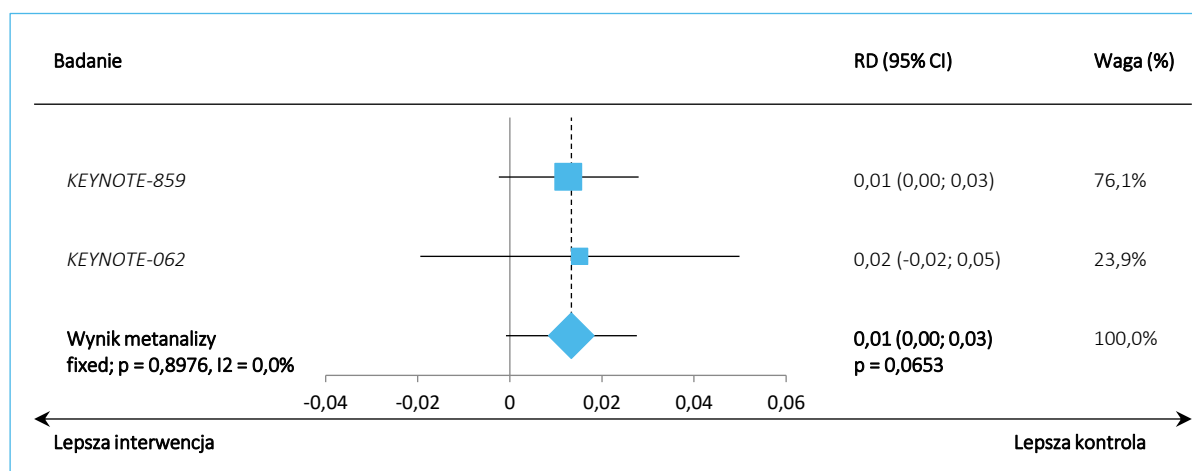
Wykres 105. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



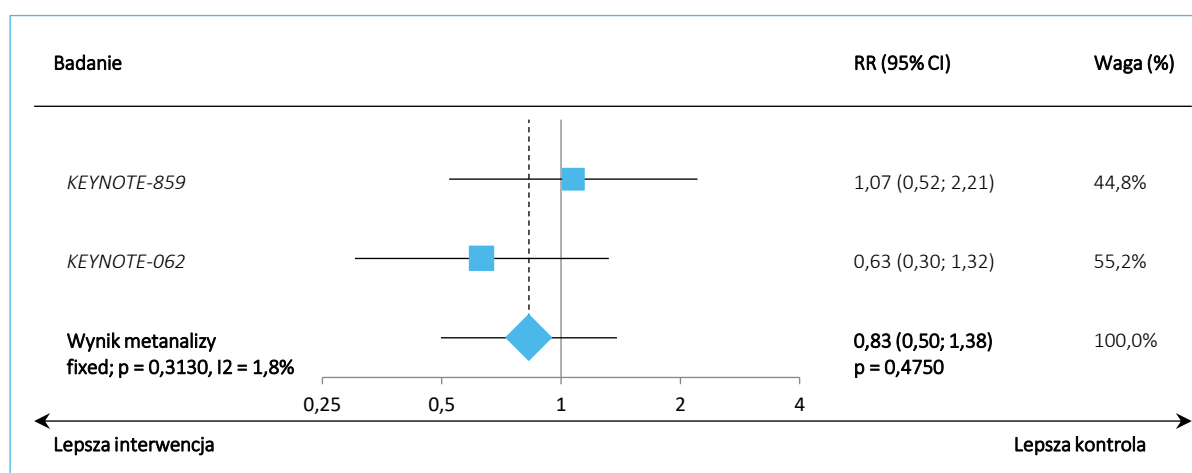
Wykres 106. Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



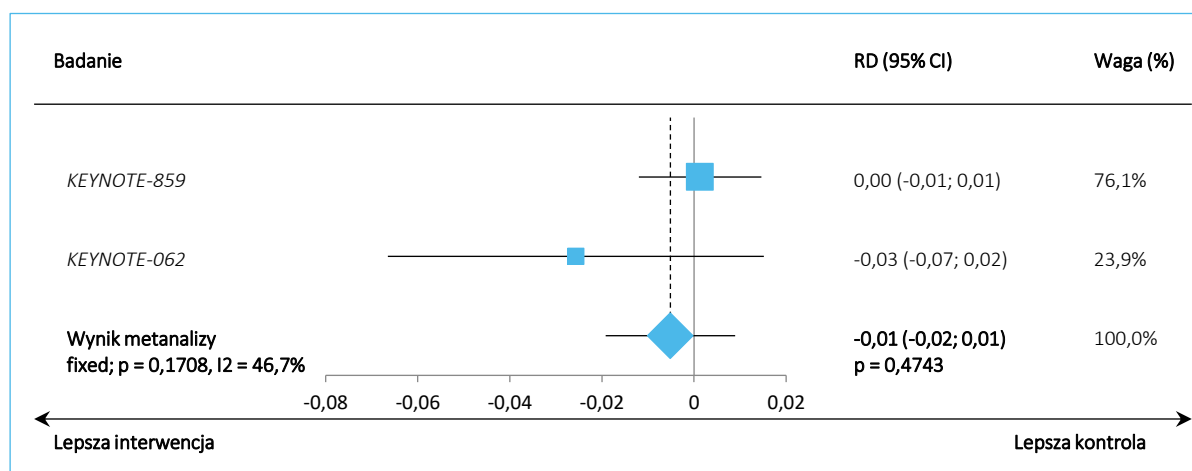
Wykres 107. Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



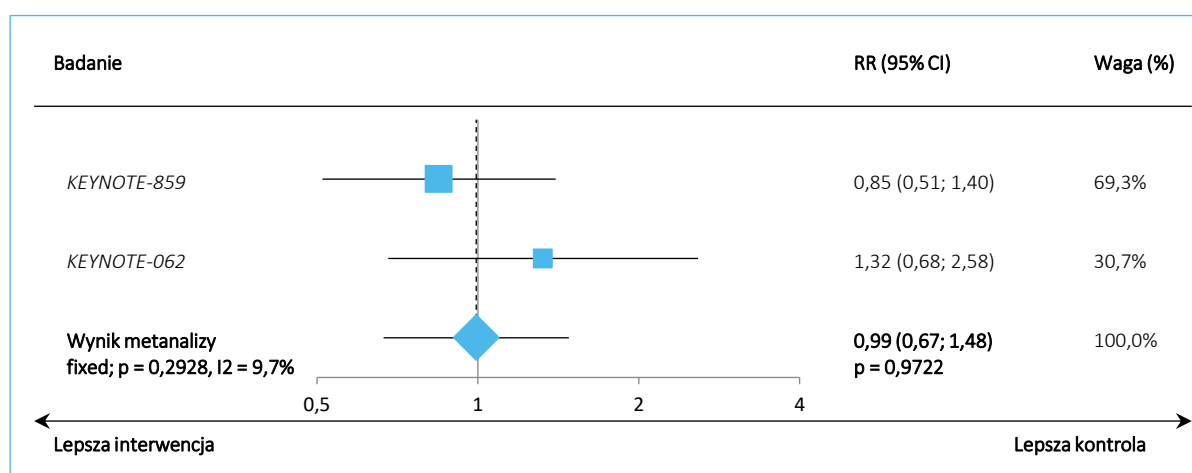
Wykres 108. Spadek apetytu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 109. Spadek apetytu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



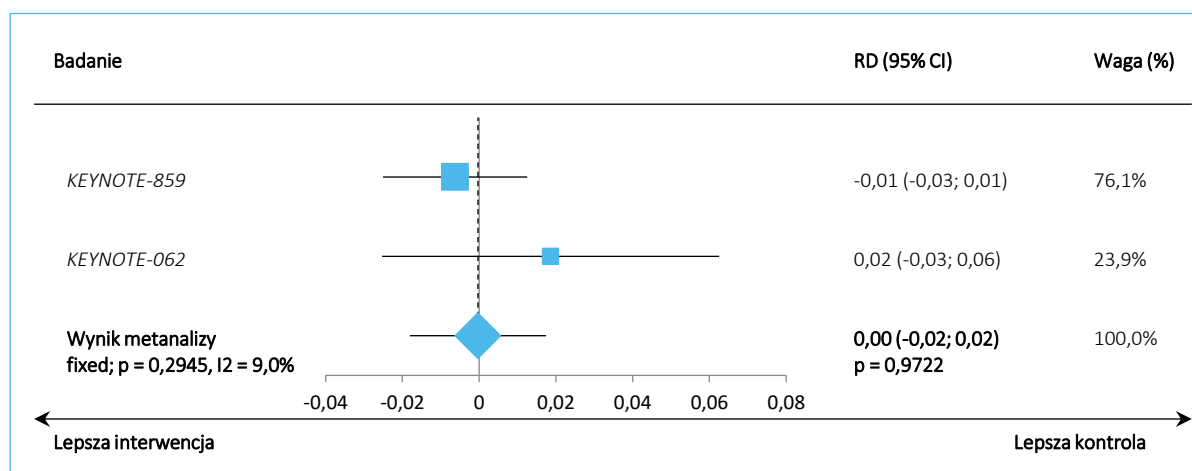
Wykres 110. Zmęczenie – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



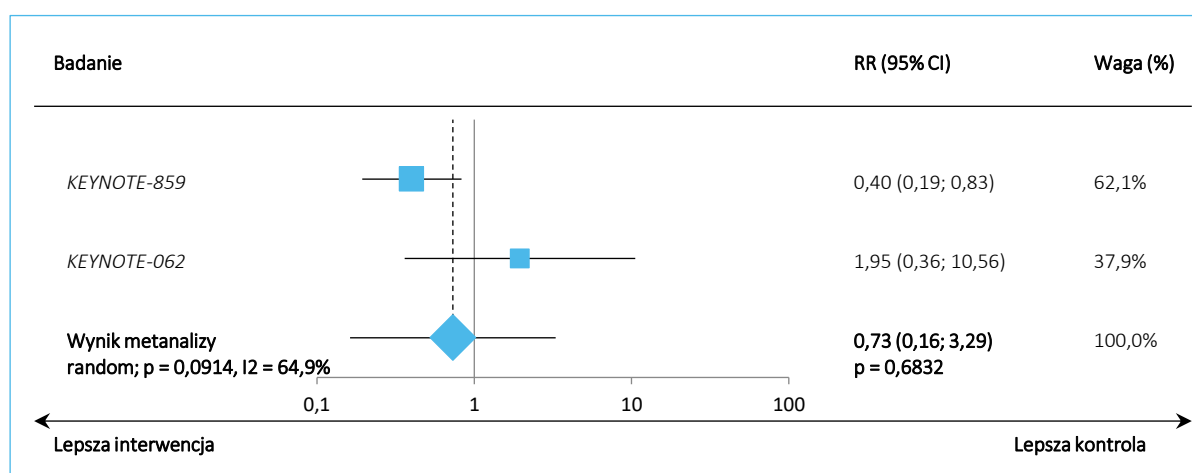
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

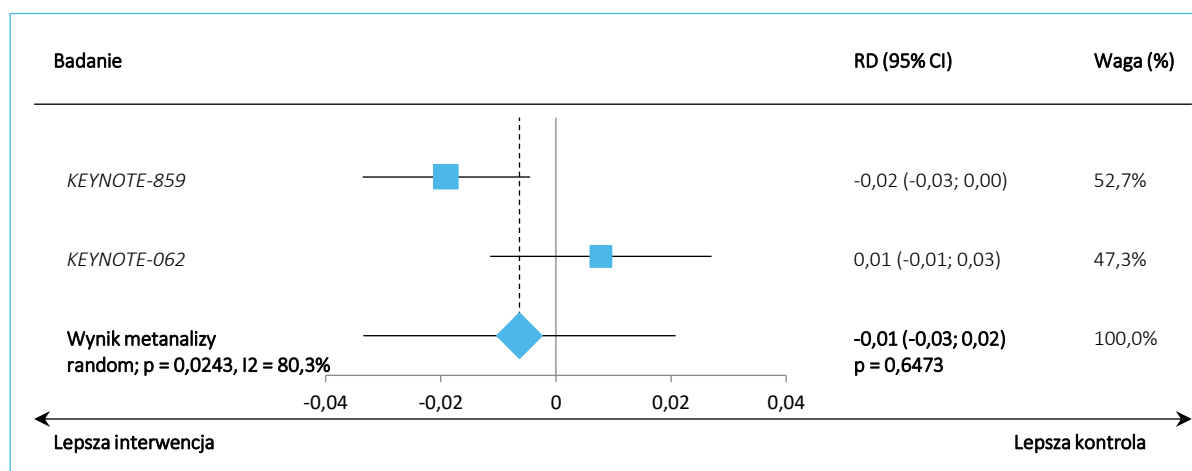
Wykres 111. Zmęczenie – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



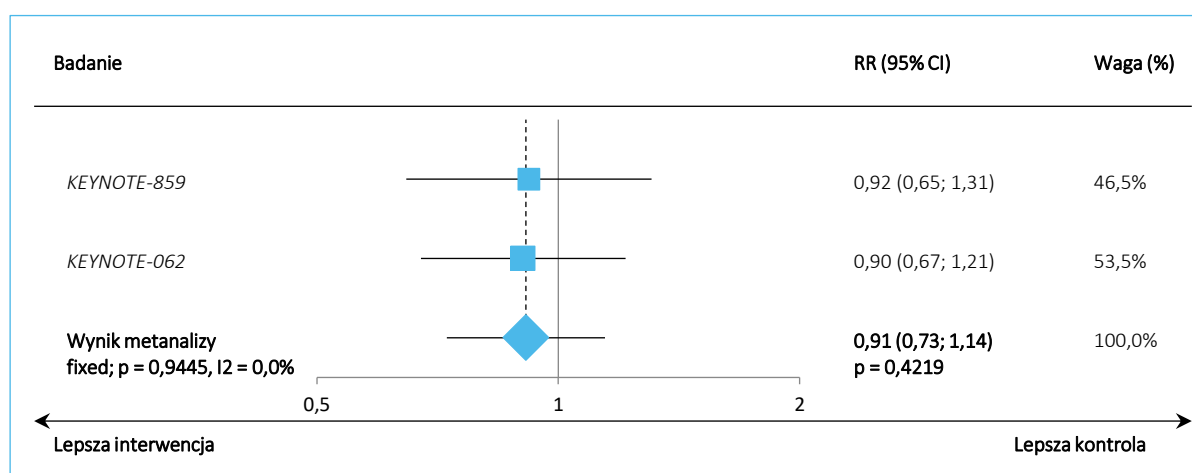
Wykres 112. Neuropatia obwodowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



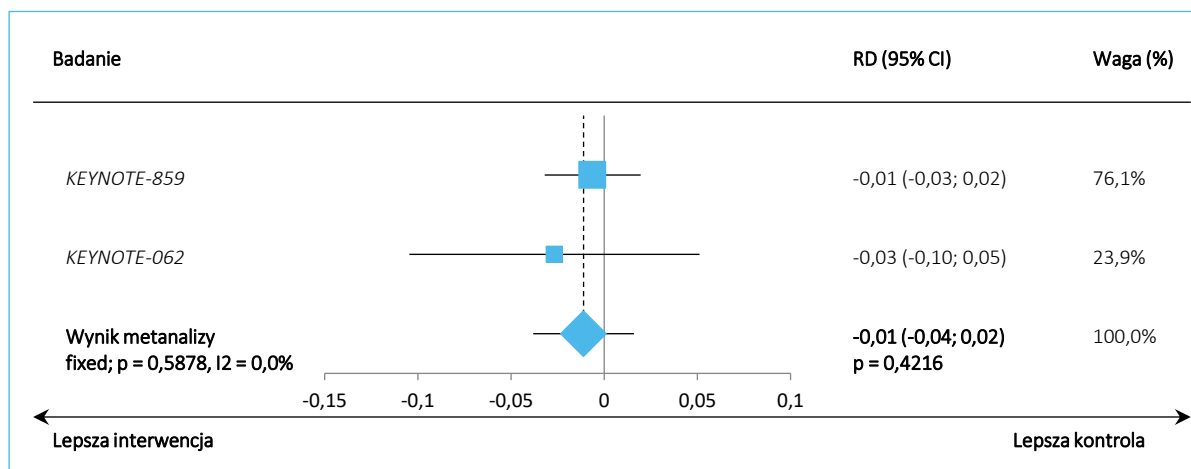
Wykres 113. Neuropatia obwodowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



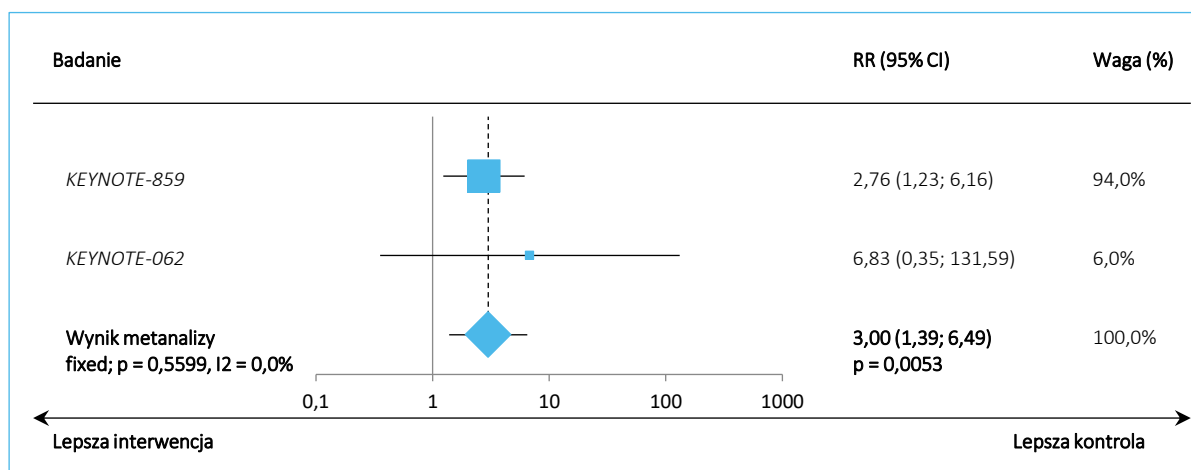
Wykres 114. Neutropenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



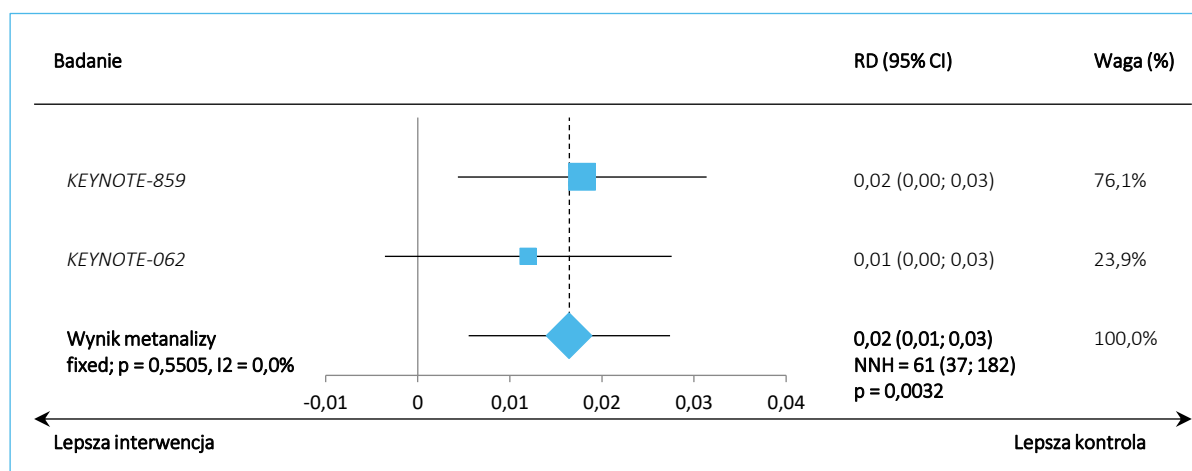
Wykres 115. Neutropenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



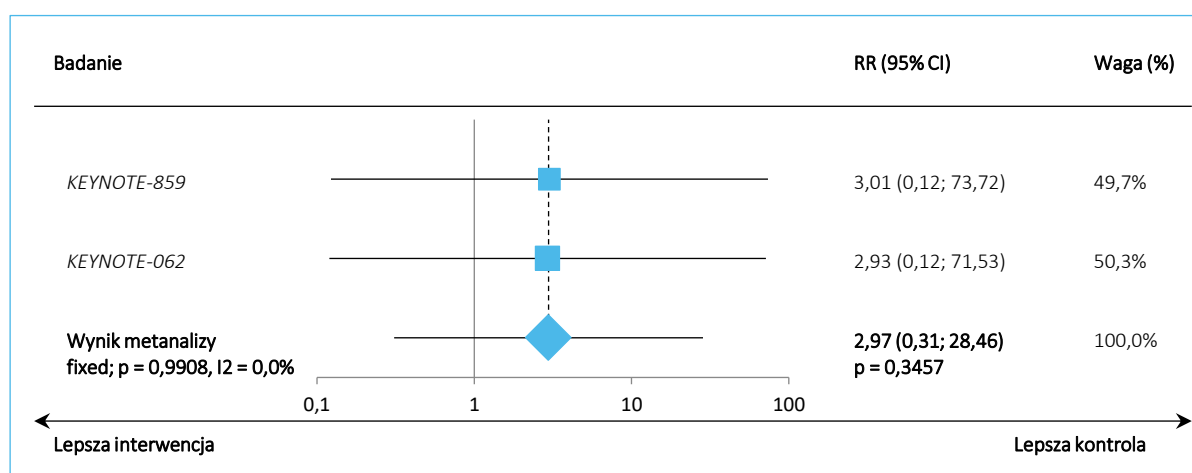
Wykres 116. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 117. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



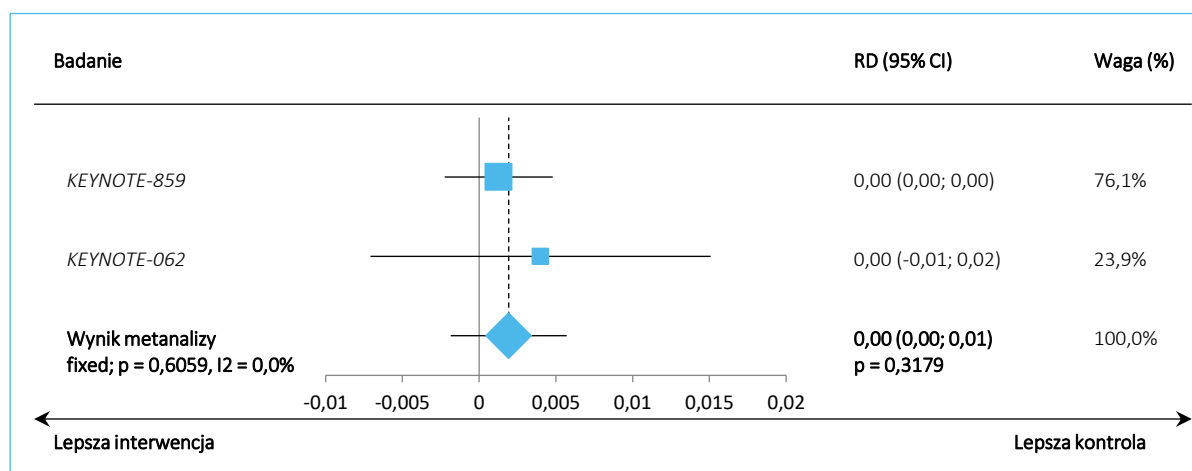
Wykres 118. Niedoczynność tarczycy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



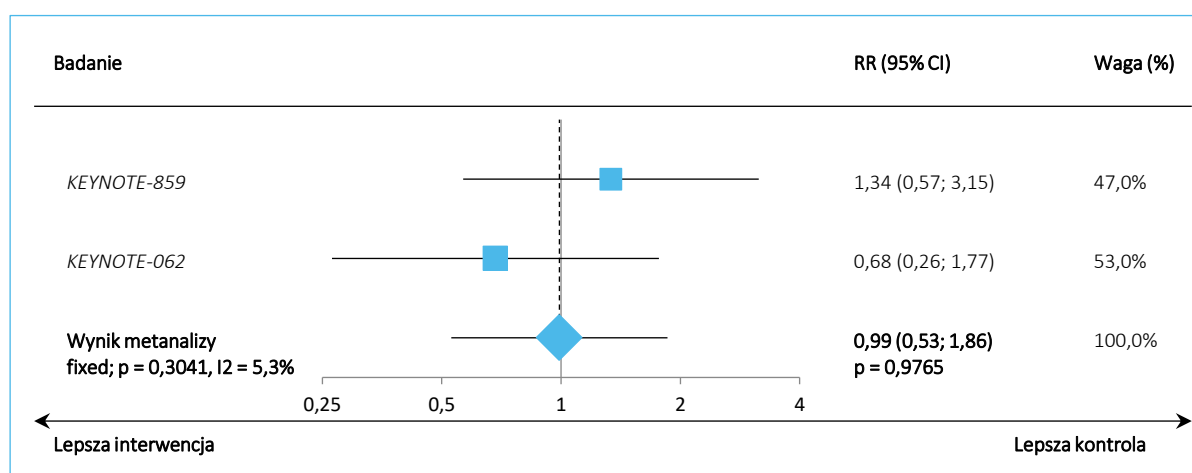
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

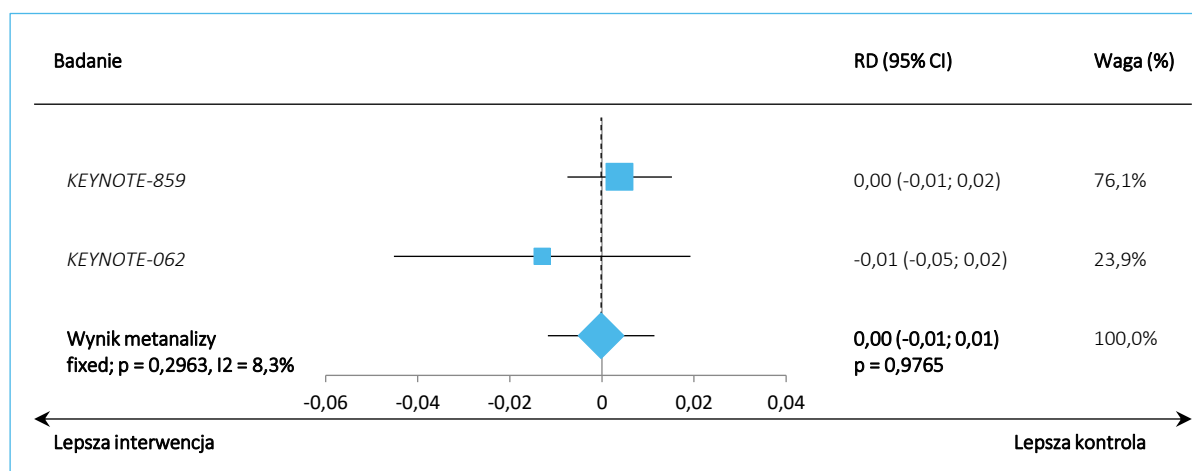
Wykres 119. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



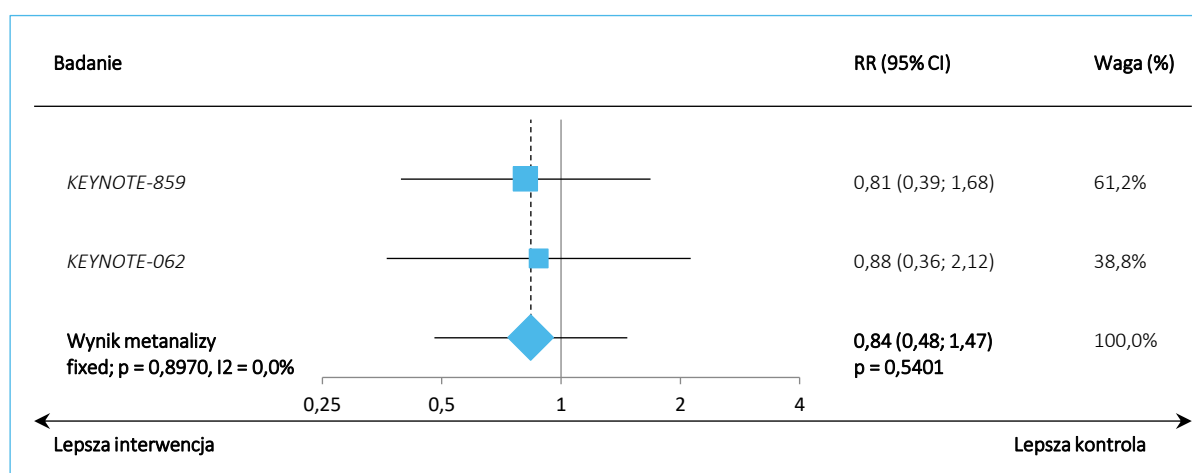
Wykres 120. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



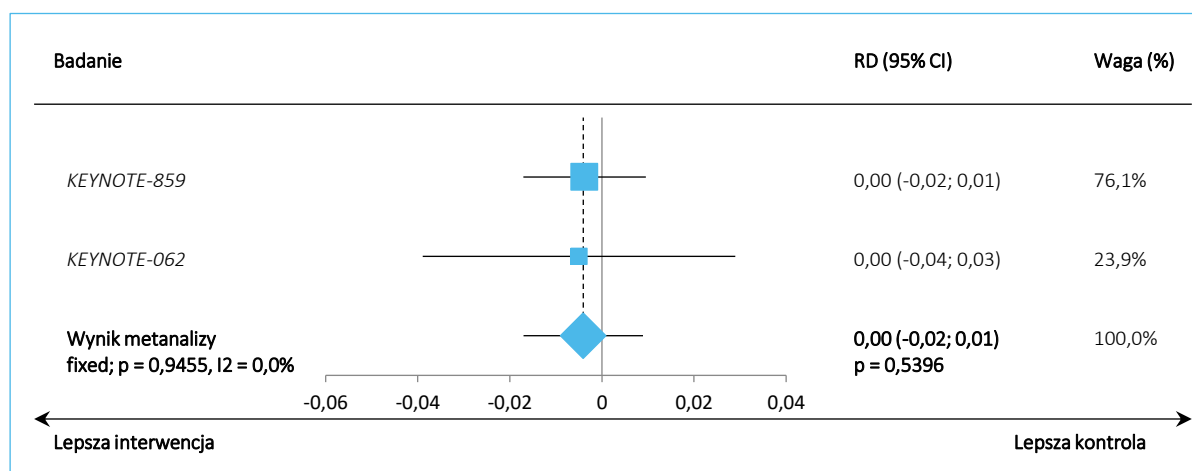
Wykres 121. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



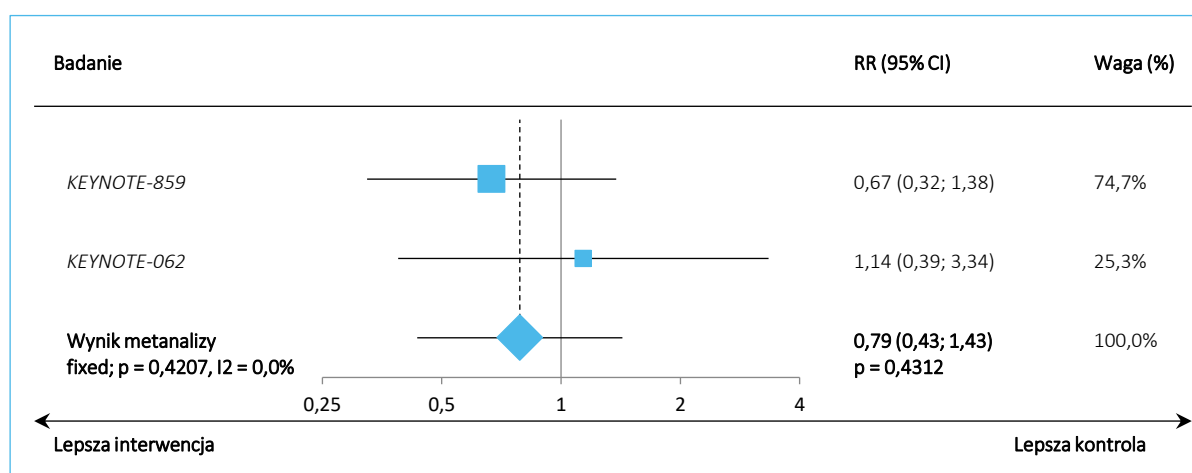
Wykres 122. Astenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 123. Astenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



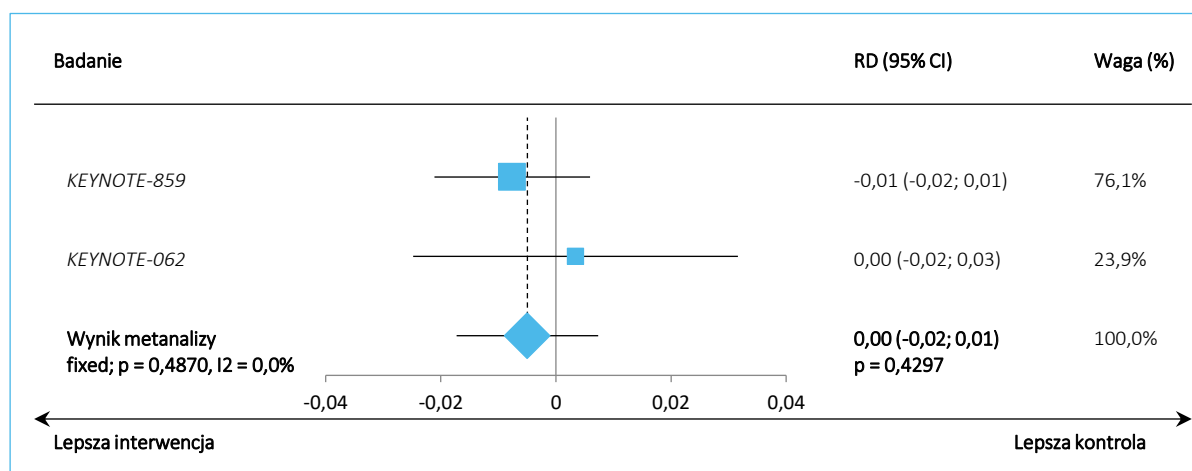
Wykres 124. Małopłytkowość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



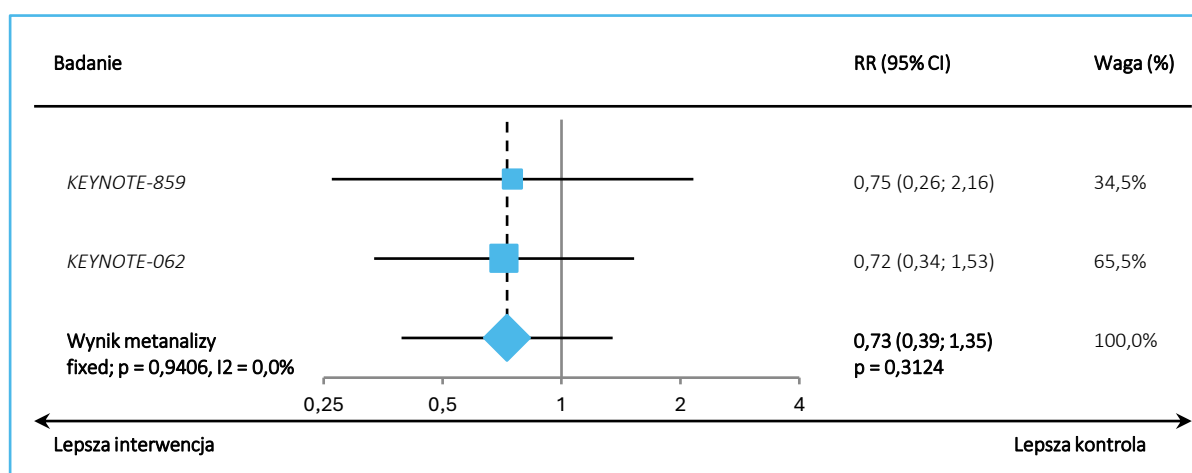
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 125. Małopłytkowość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



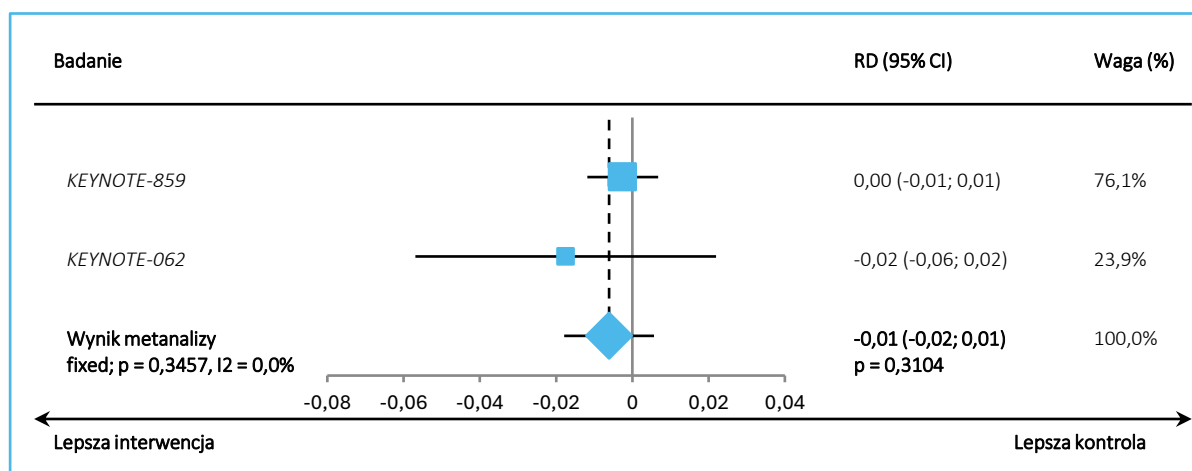
Wykres 126. Zapalenie błony śluzowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



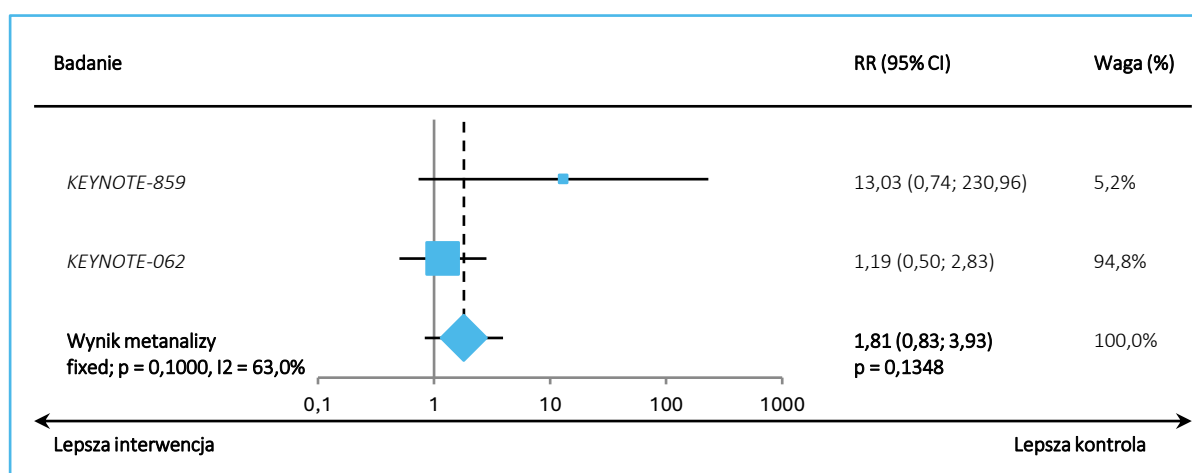
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 127. Zapalenie błony śluzowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



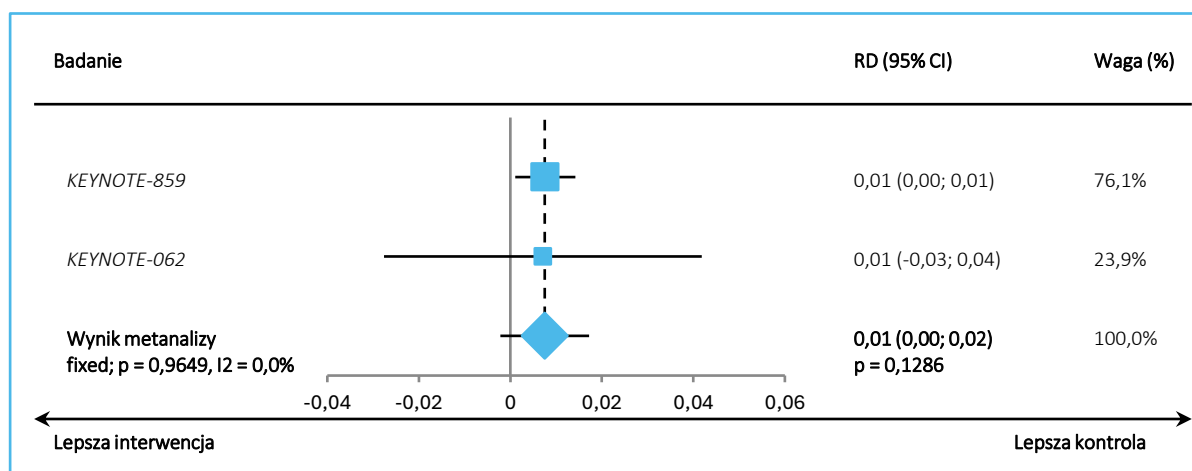
Wykres 128. Zapalenie jamy ustnej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



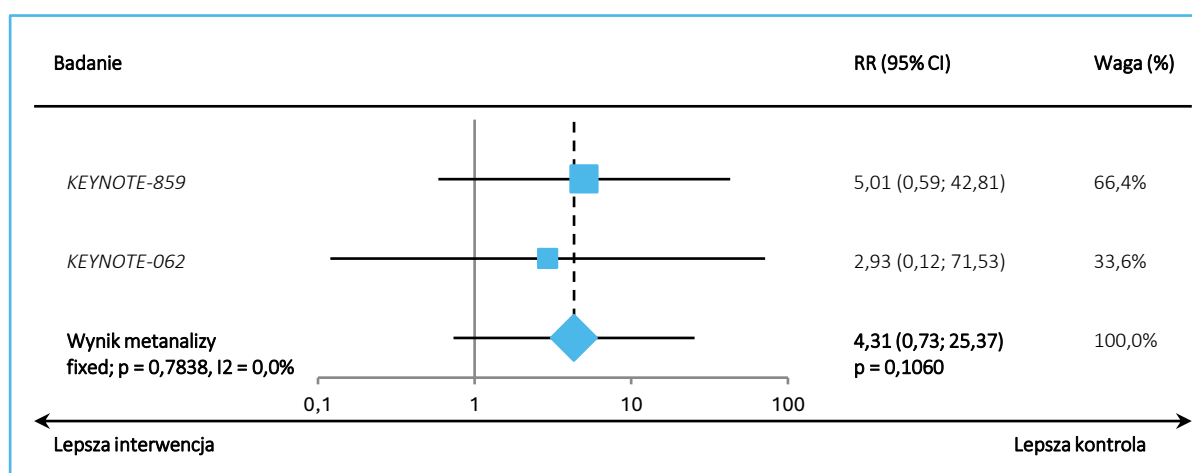
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 129. Zapalenie jamy ustnej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



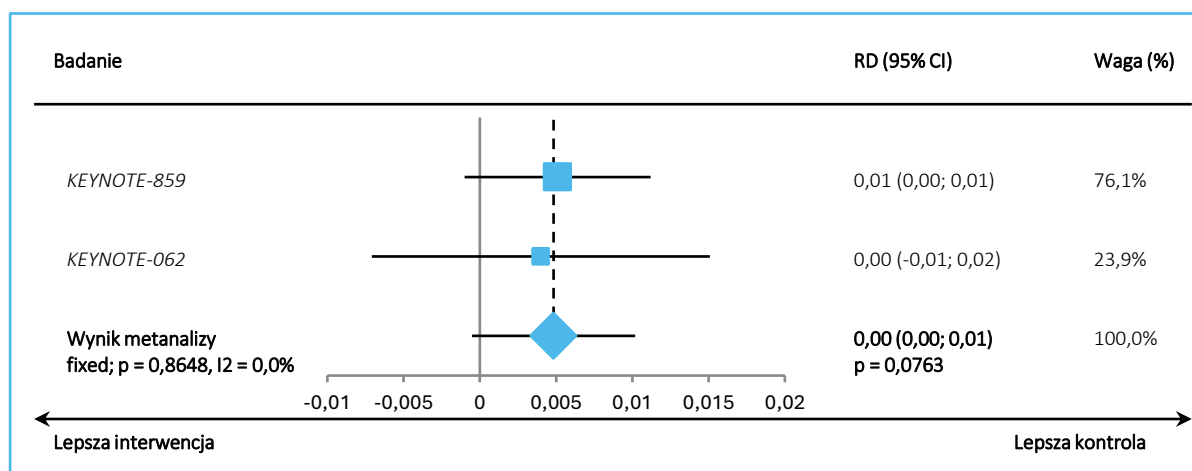
Wykres 130. Wysypka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



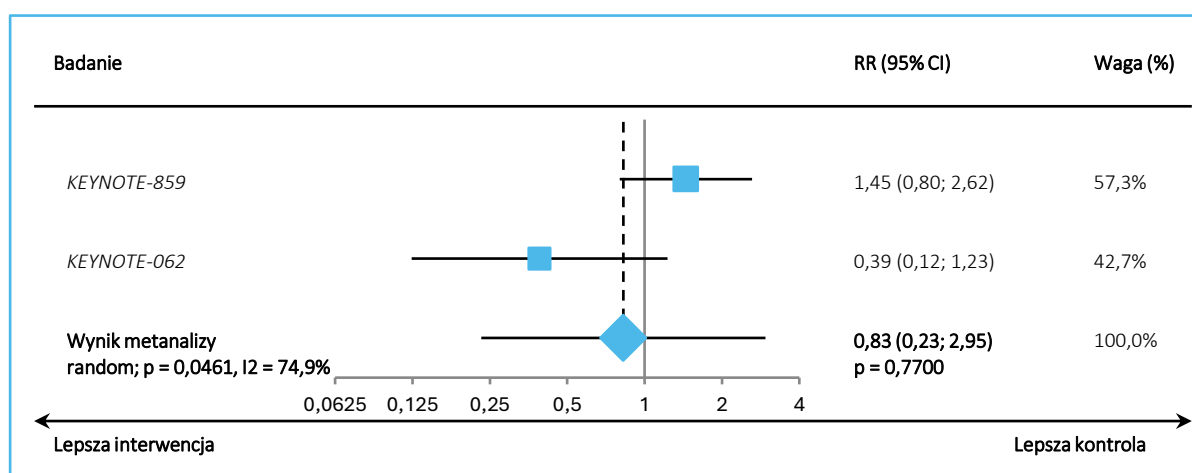
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 131. Wysypka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



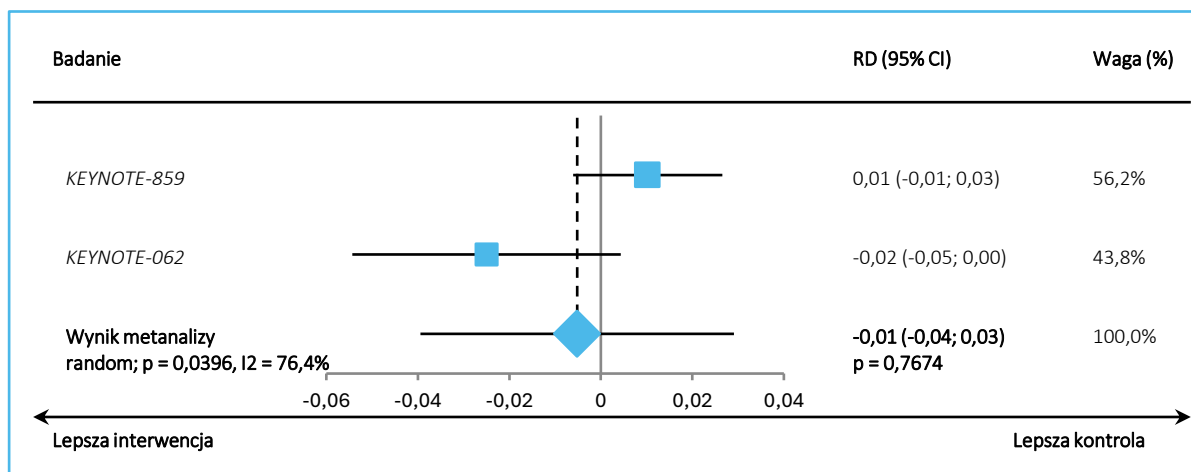
Wykres 132. Hipokaliemia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



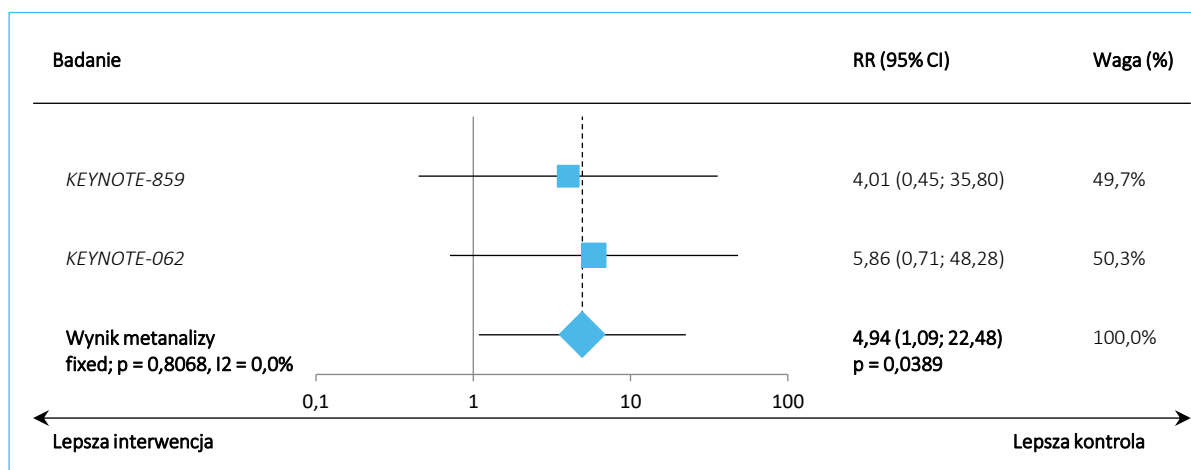
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 133. Hipokaliemia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



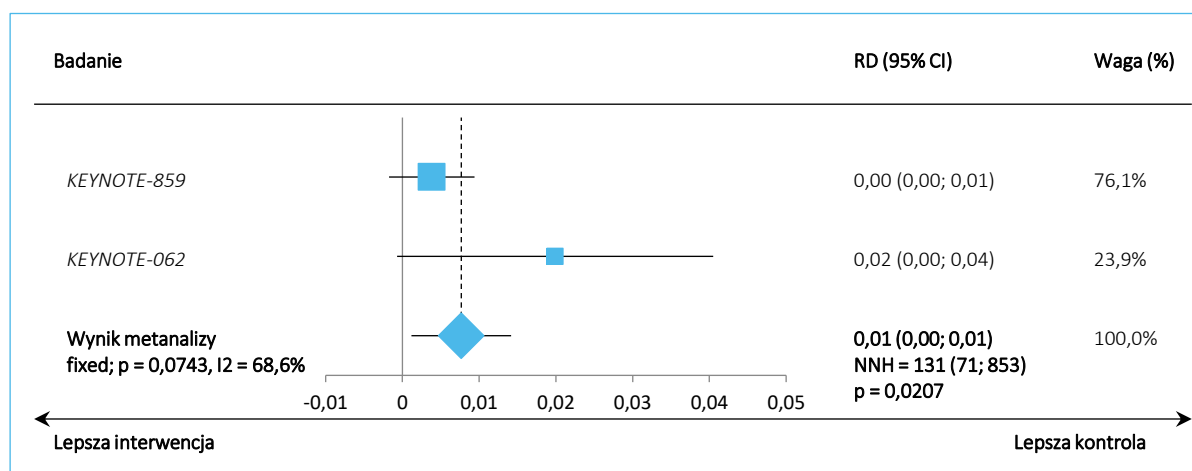
Wykres 134. Leukopenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

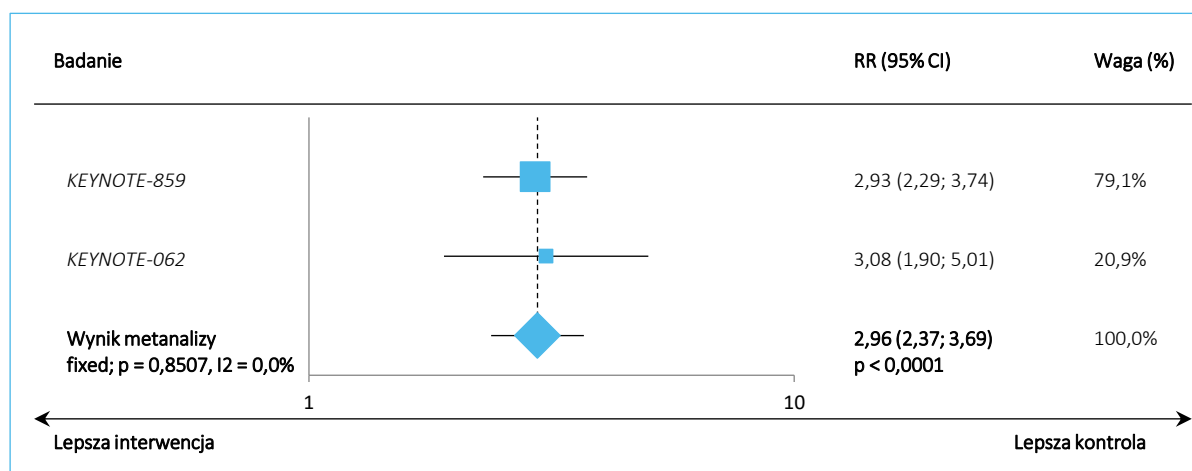
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 135. Leukopenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).



16.1.5 Ocena bezpieczeństwa: AEs o podłożu immunologicznym

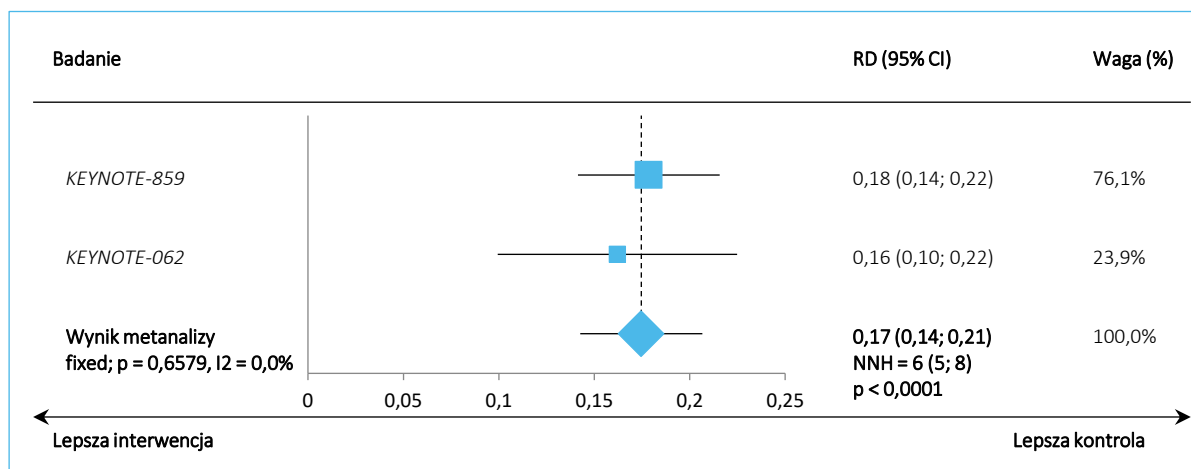
Wykres 136. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



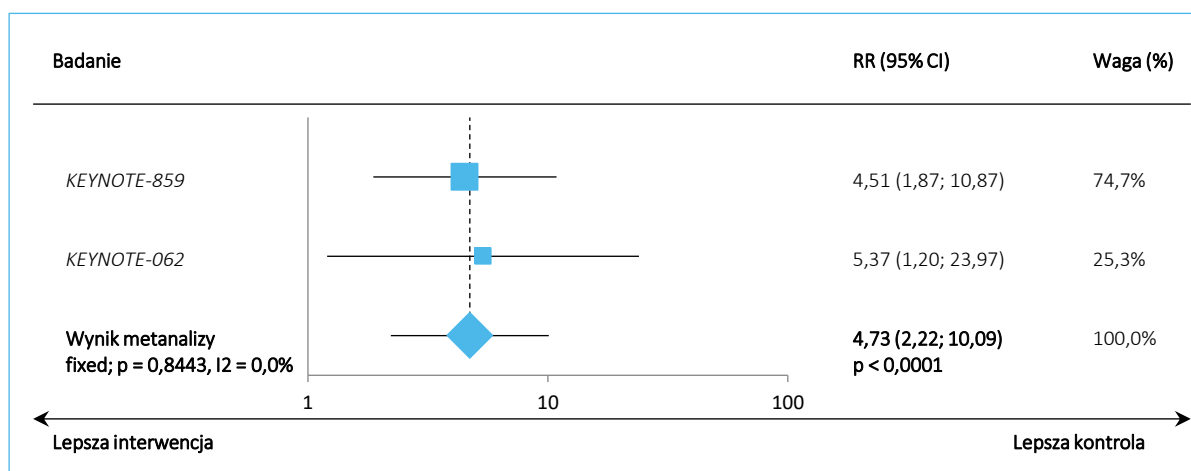
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 137. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



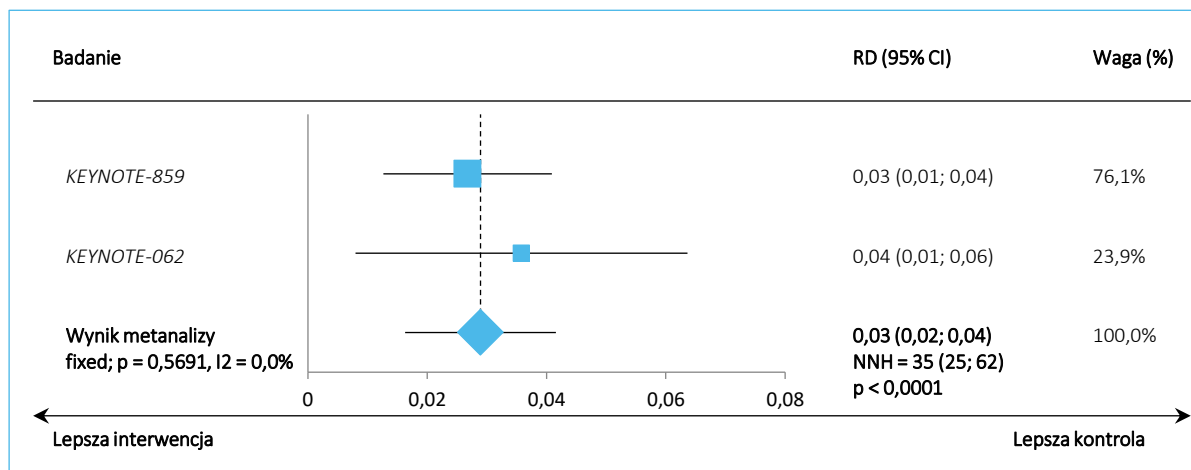
Wykres 138. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



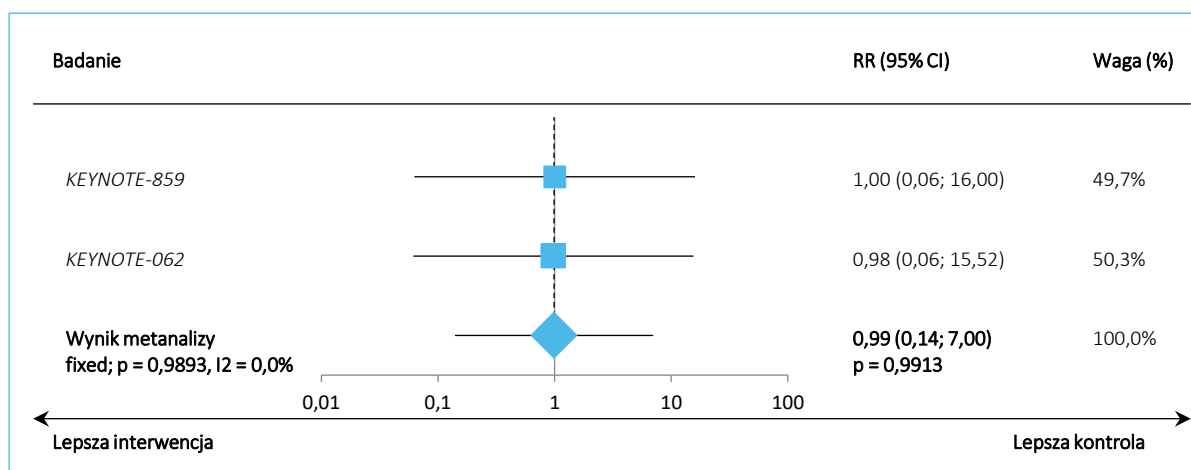
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

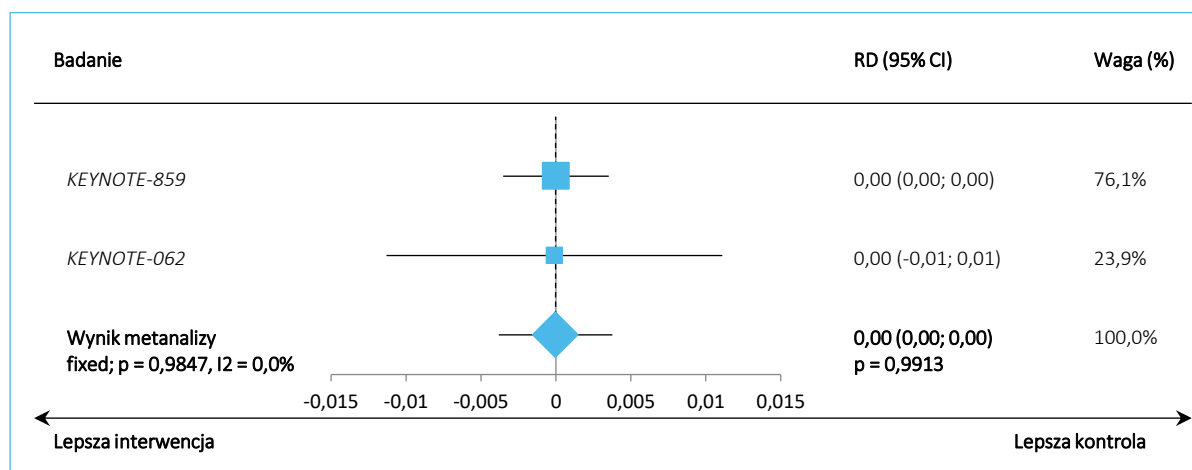
Wykres 139. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



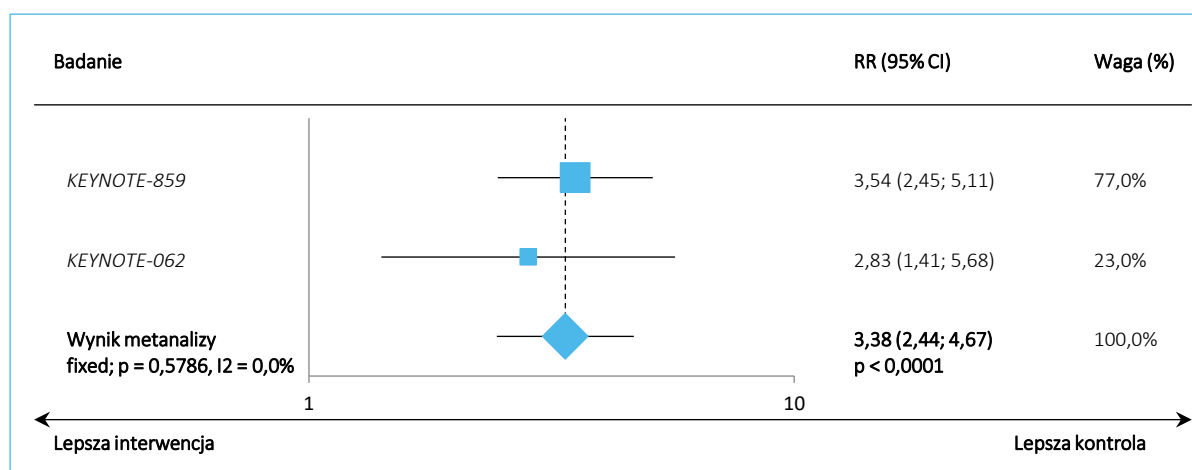
Wykres 140. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 141. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



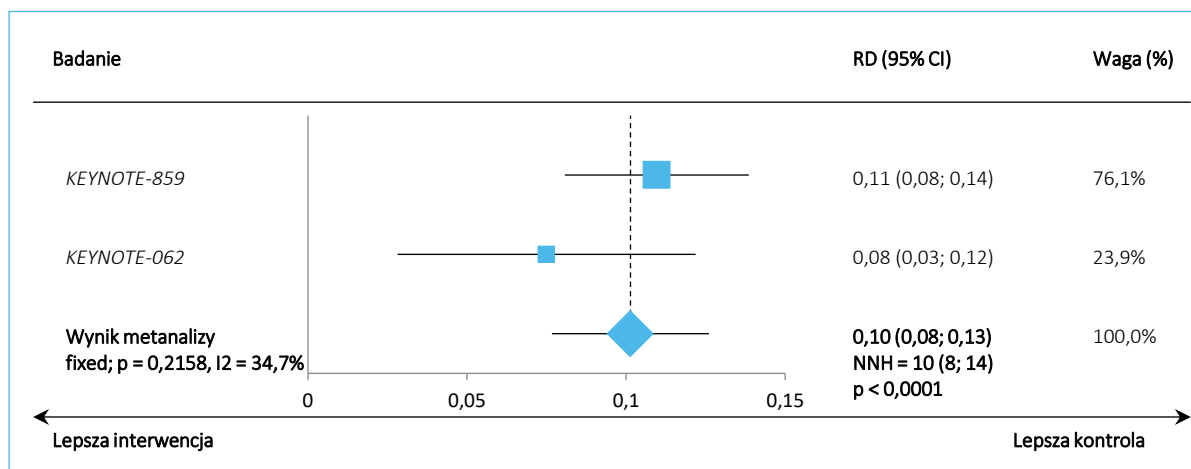
Wykres 142. Niedoczynność tarczycy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



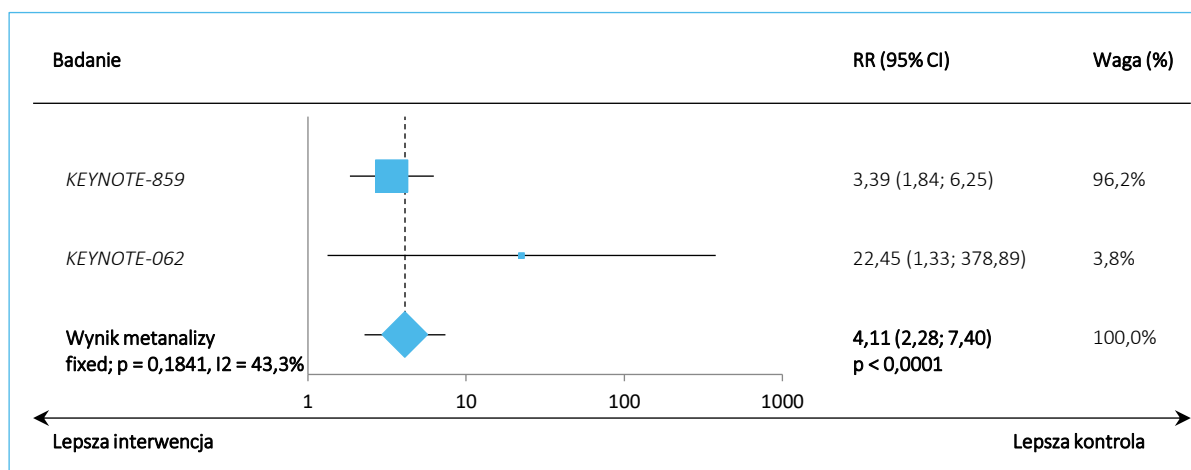
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 143. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



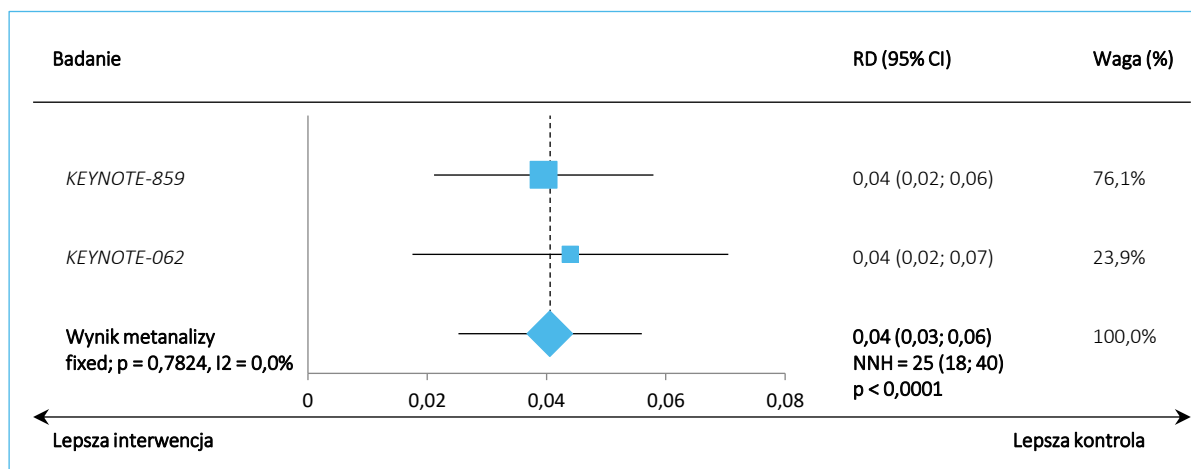
Wykres 144. Nadczynność tarczycy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



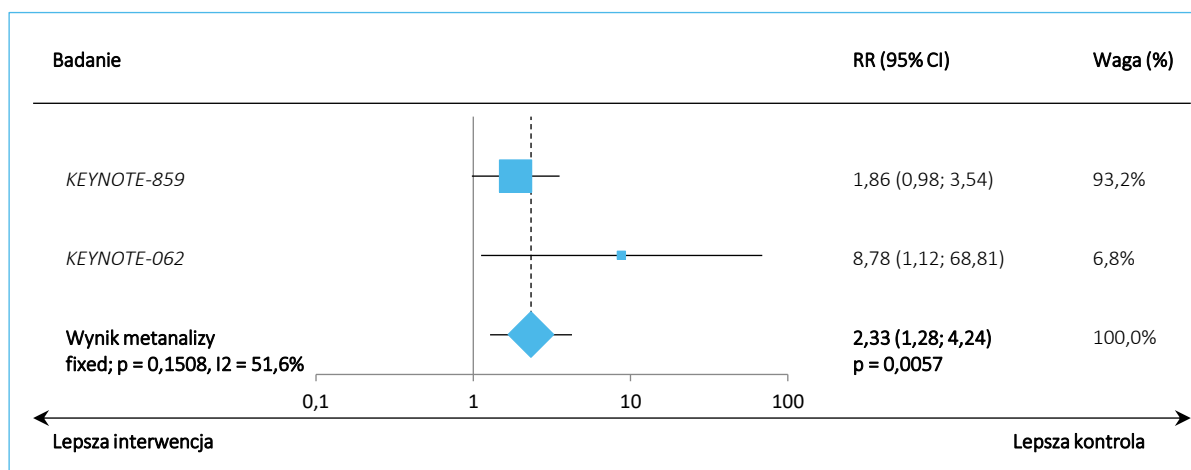
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

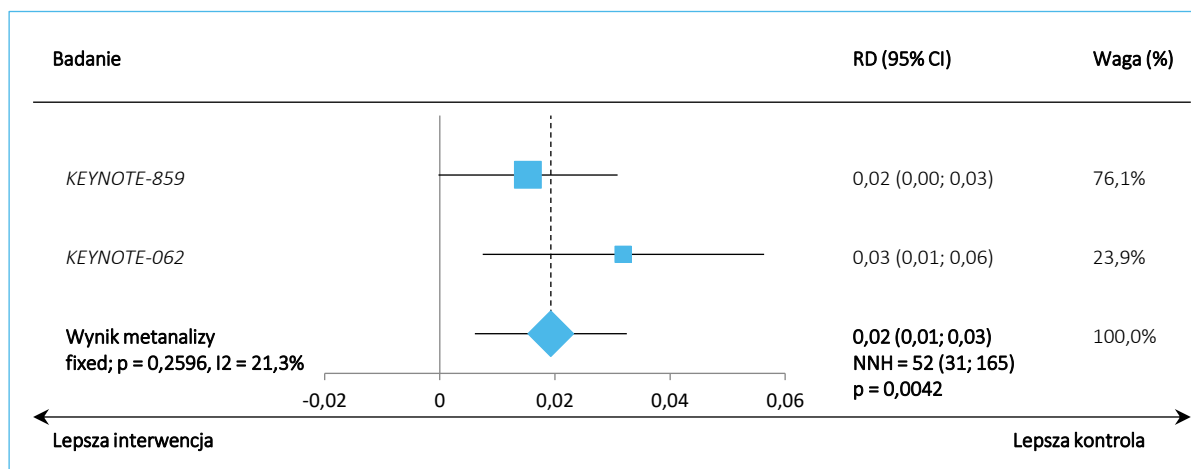
Wykres 145. Nadczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



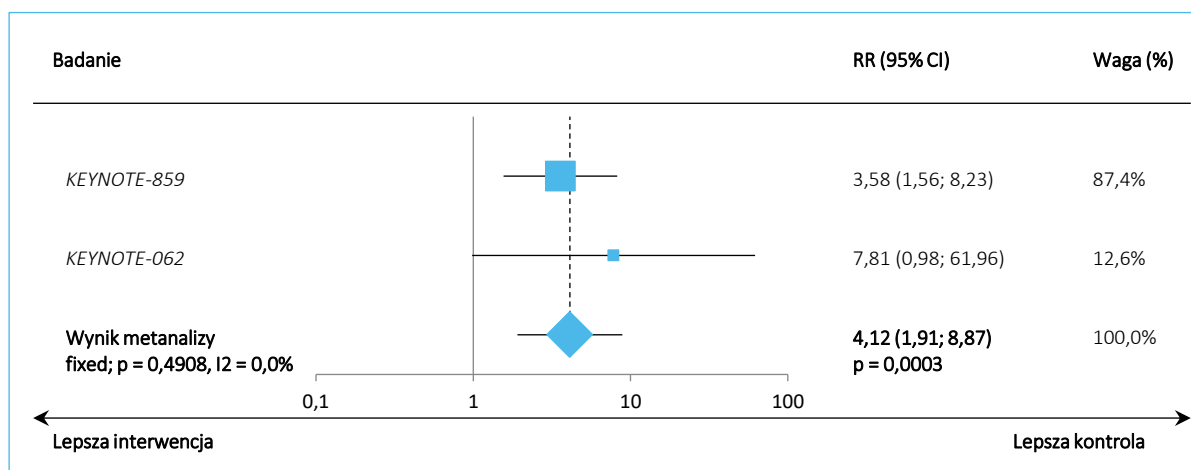
Wykres 146. Zapalenie okrężnicy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



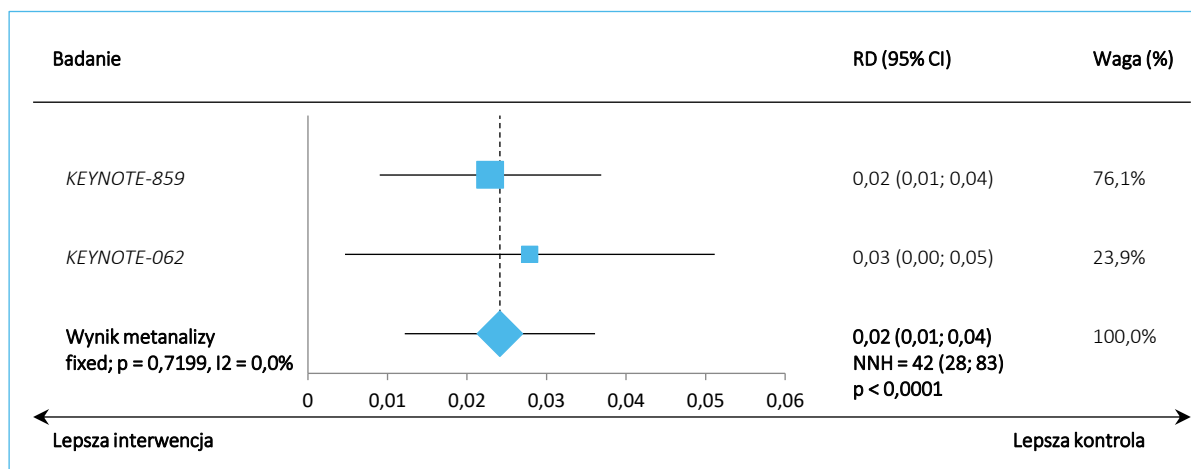
Wykres 147. Zapalenie okrężnicy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



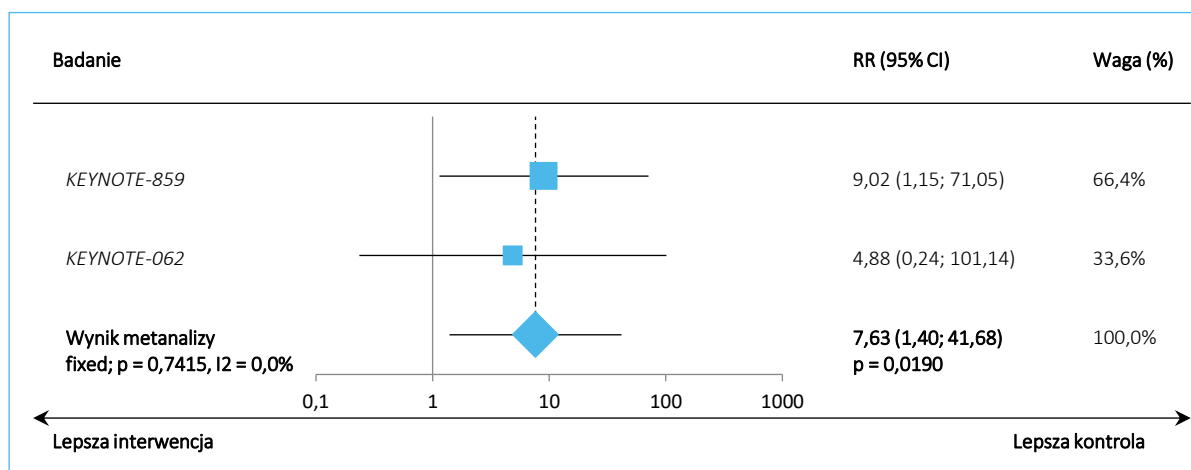
Wykres 148. Nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 149. Nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*)– ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



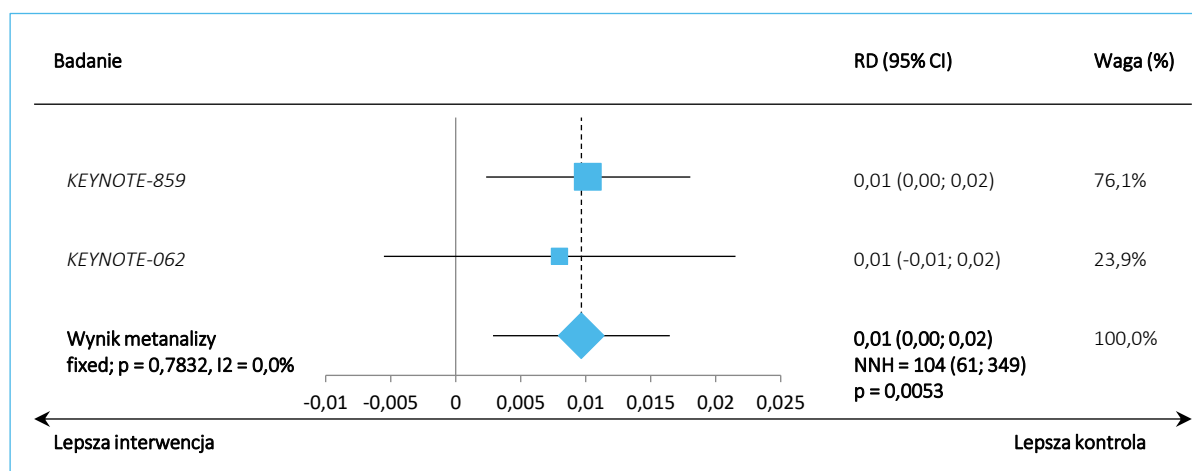
Wykres 150. Zapalenie tarczycy – ocena ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (*Rha 2023a, Shitara 2020*).



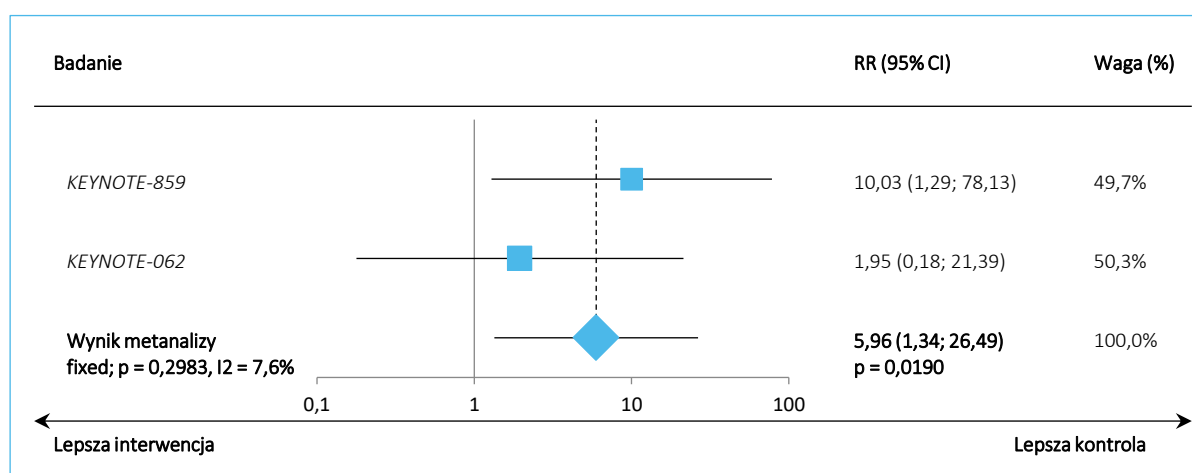
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

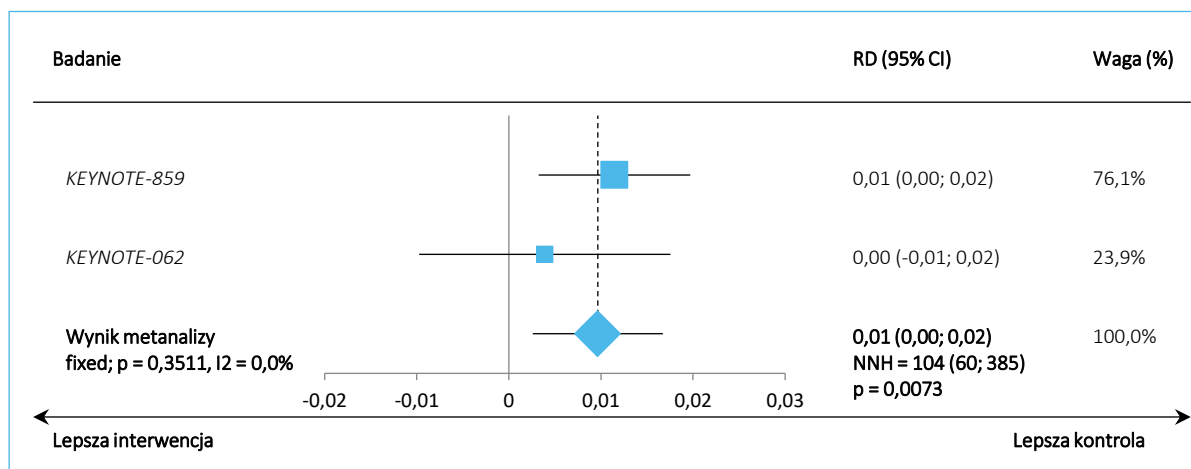
Wykres 151. Zapalenie tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



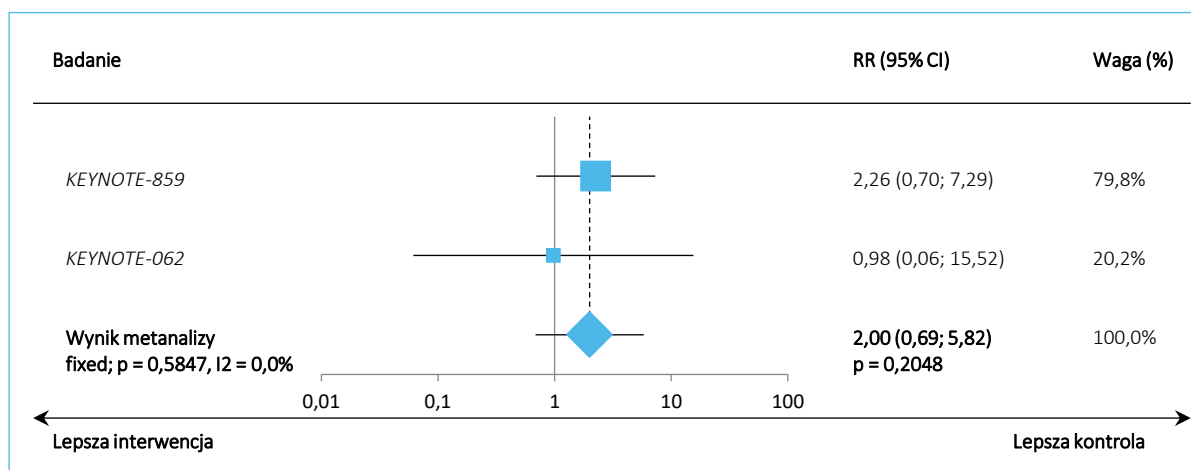
Wykres 152. Niewydolność kory nadnerczy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 153. Niewydolność kory nadnerczy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



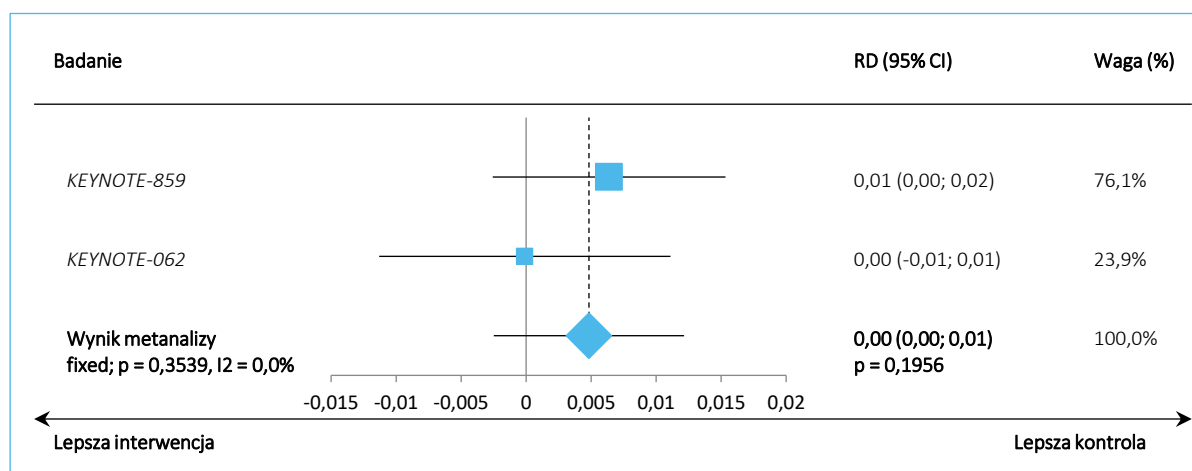
Wykres 154. Zapalenie wątroby – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



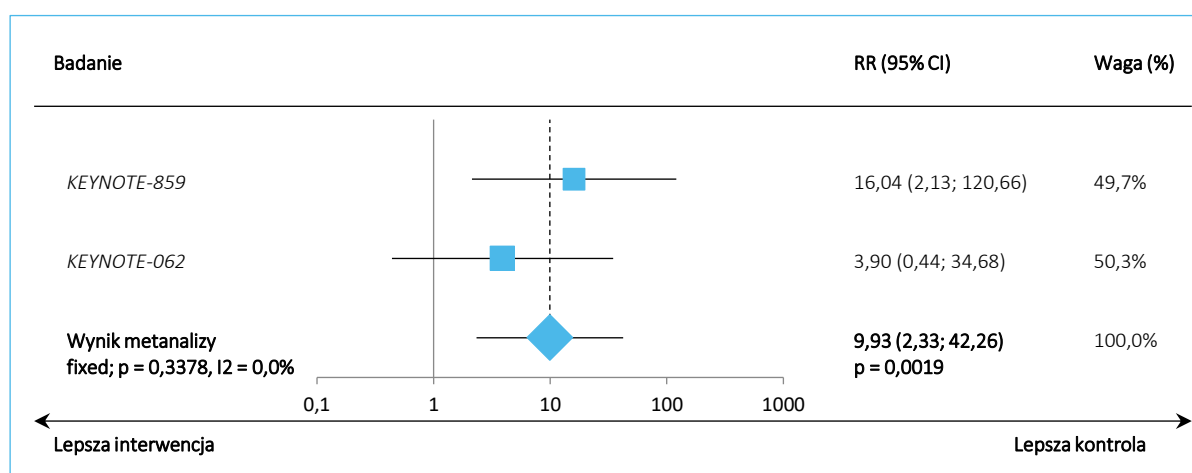
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 155. Zapalenie wątroby – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



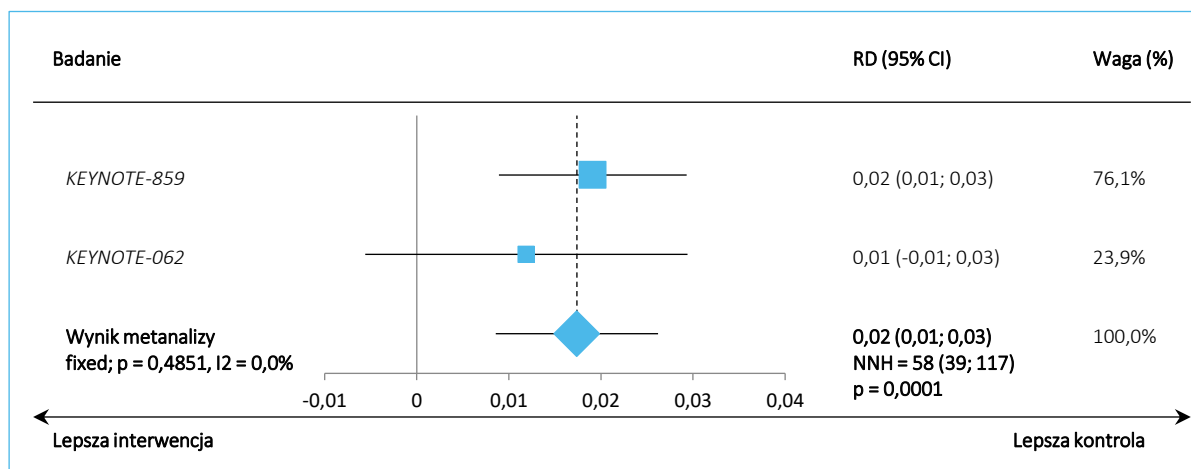
Wykres 156. Poważne reakcje skórne – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



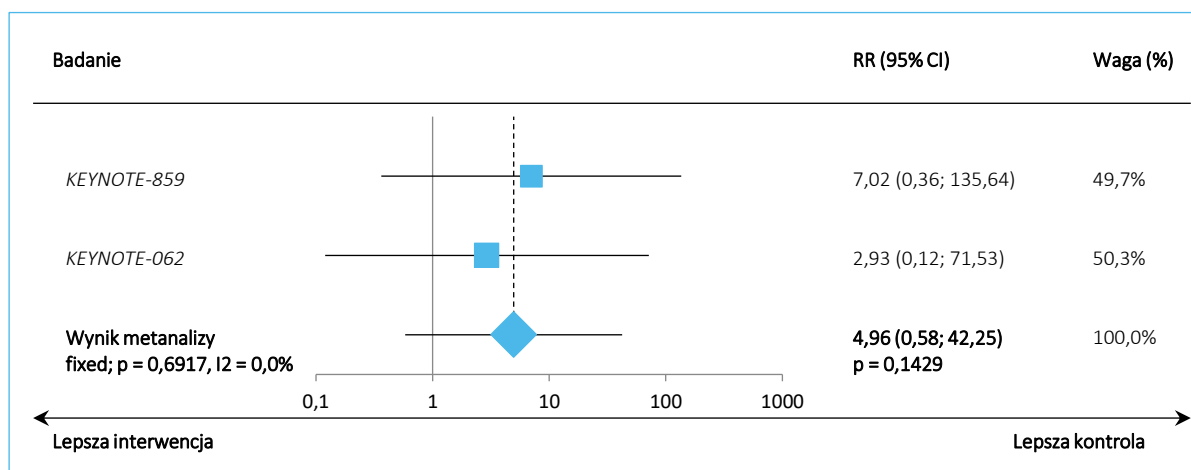
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 157. Poważne reakcje skórne – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



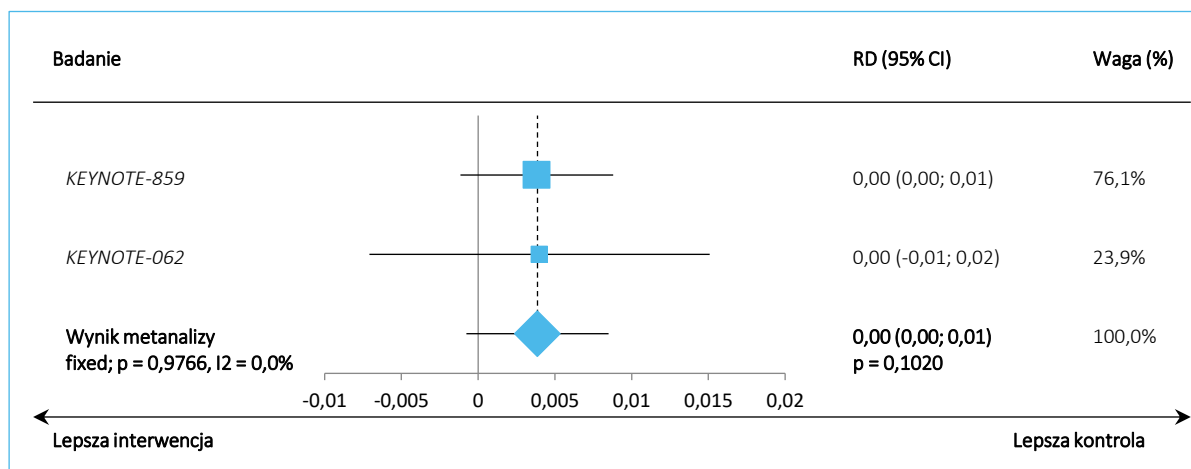
Wykres 158. Zapalenie przysadki mózgowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



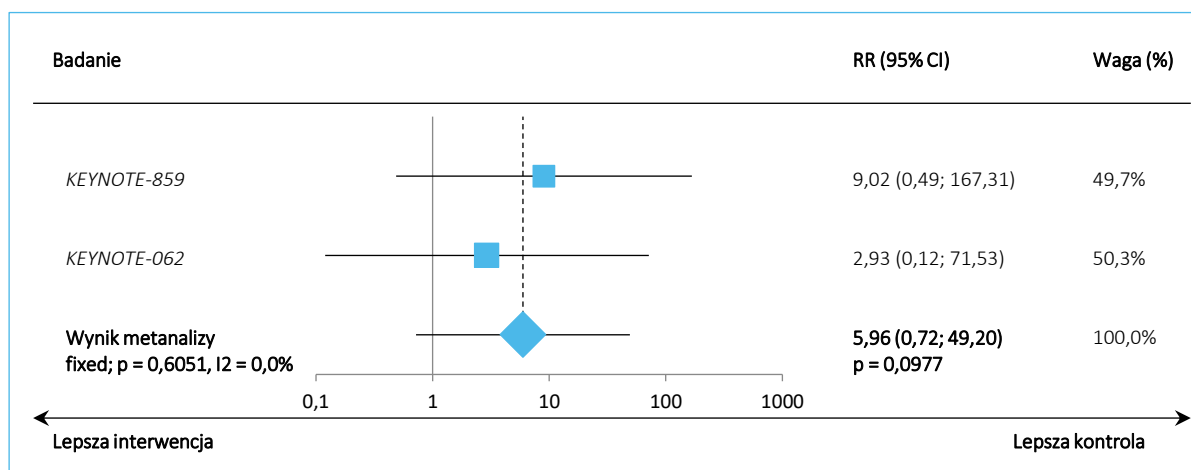
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 159. Zapalenie przysadki mózgowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



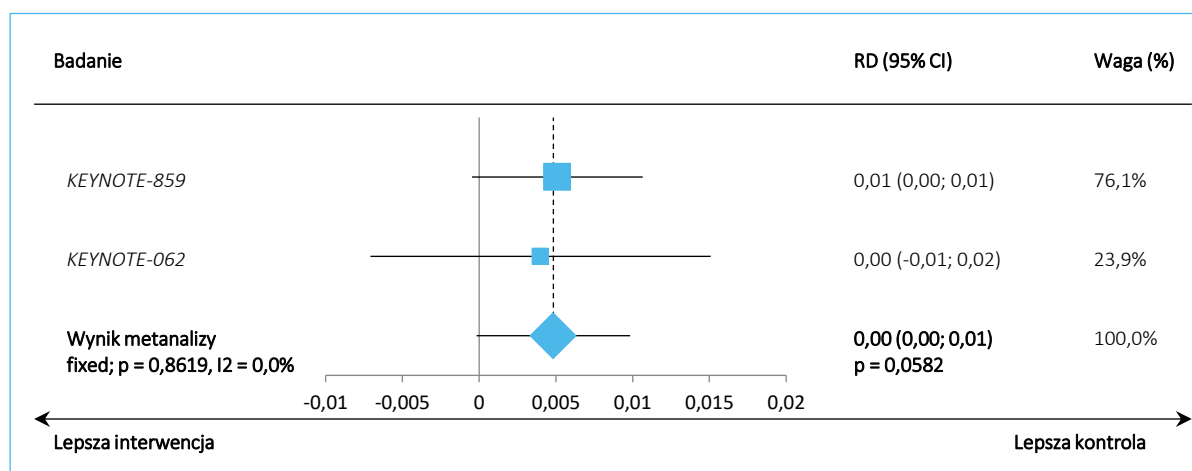
Wykres 160. Zapalenie nerek – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



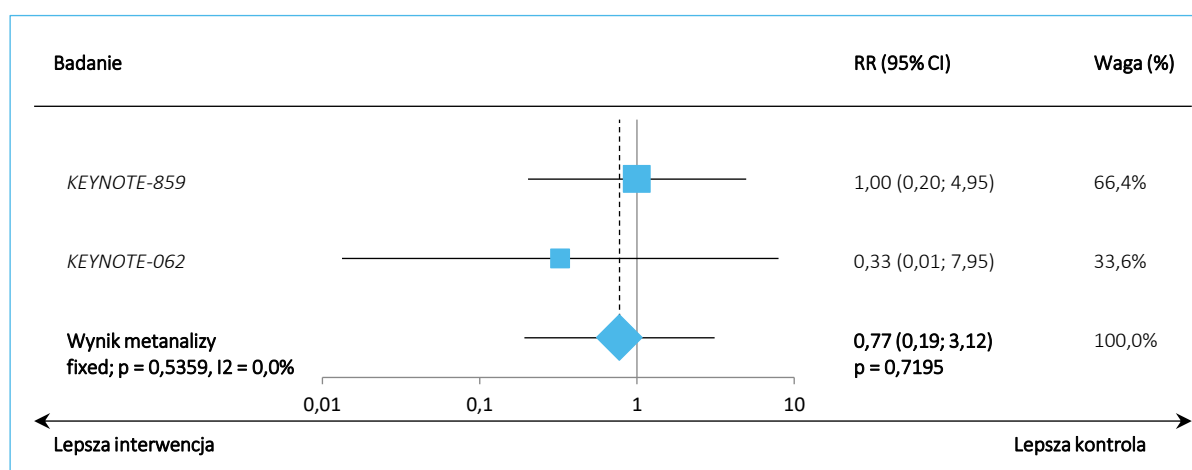
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 161. Zapalenie nerek – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



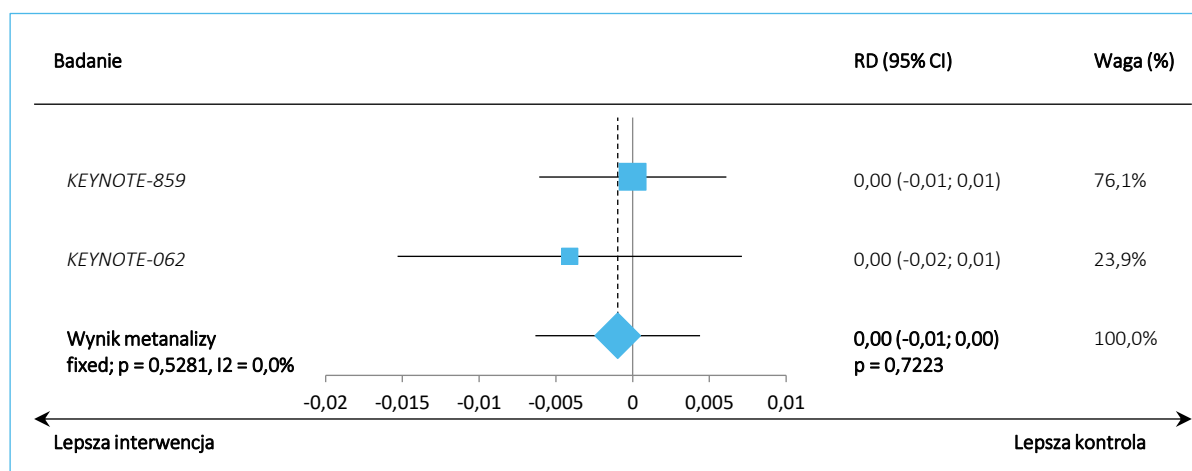
Wykres 162. Zapalenie trzustki – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



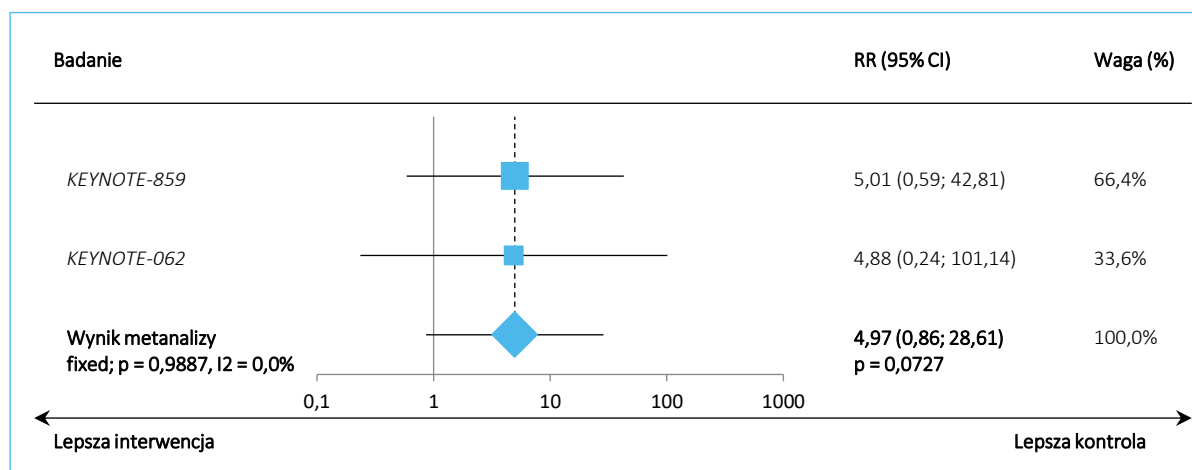
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 163. Zapalenie trzustki – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



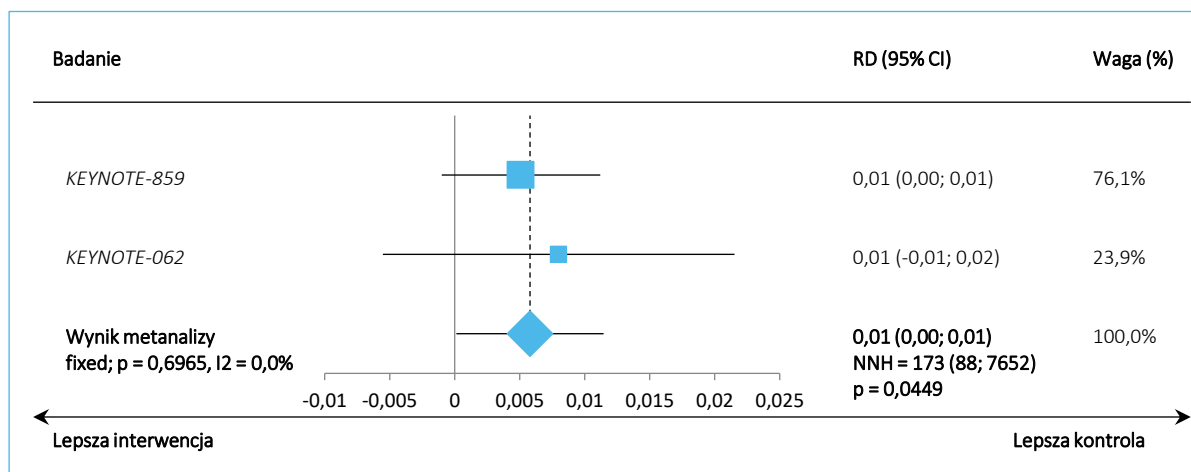
Wykres 164. Cukrzyca typu 1 – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



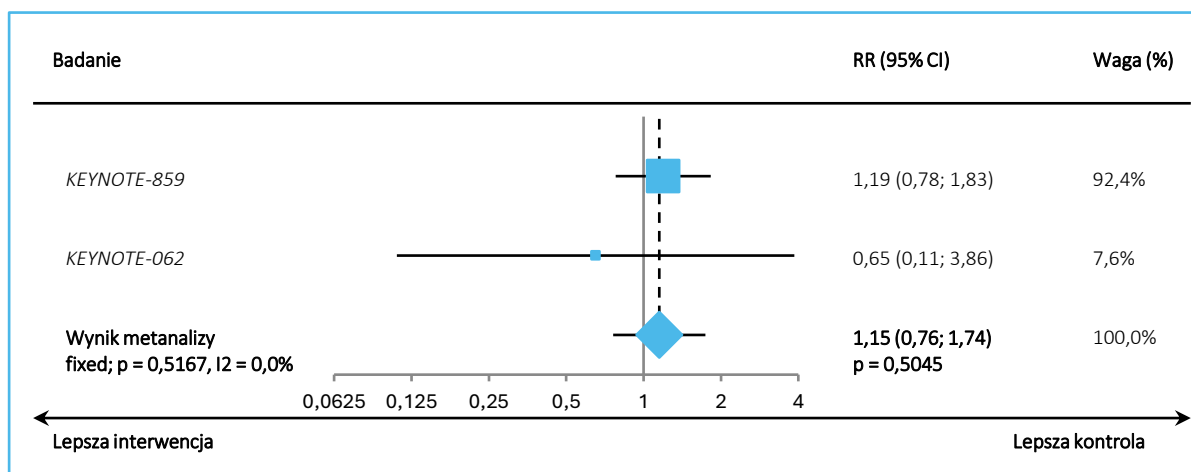
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wykres 165. Cukrzyca typu 1– ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



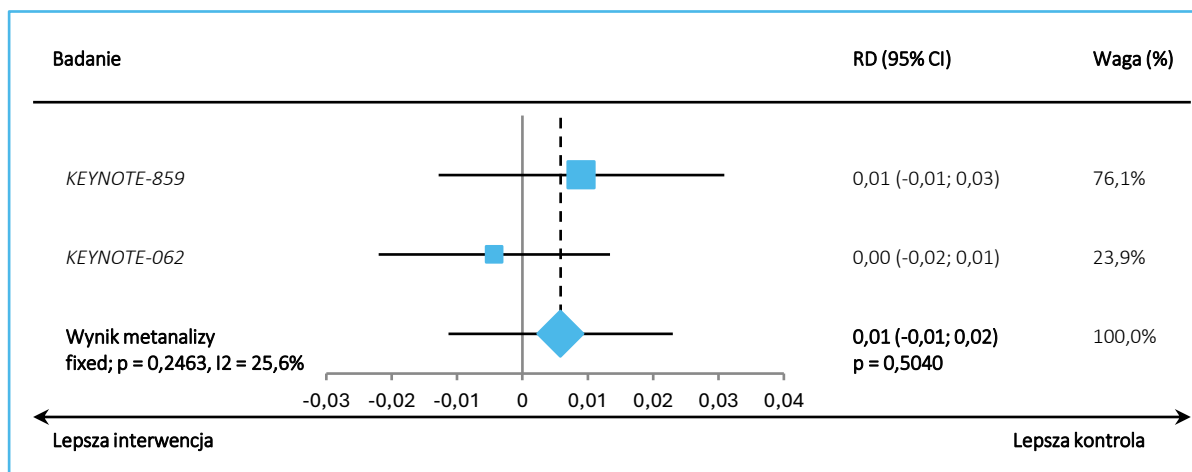
Wykres 166. Reakcje związane z wlewem– ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



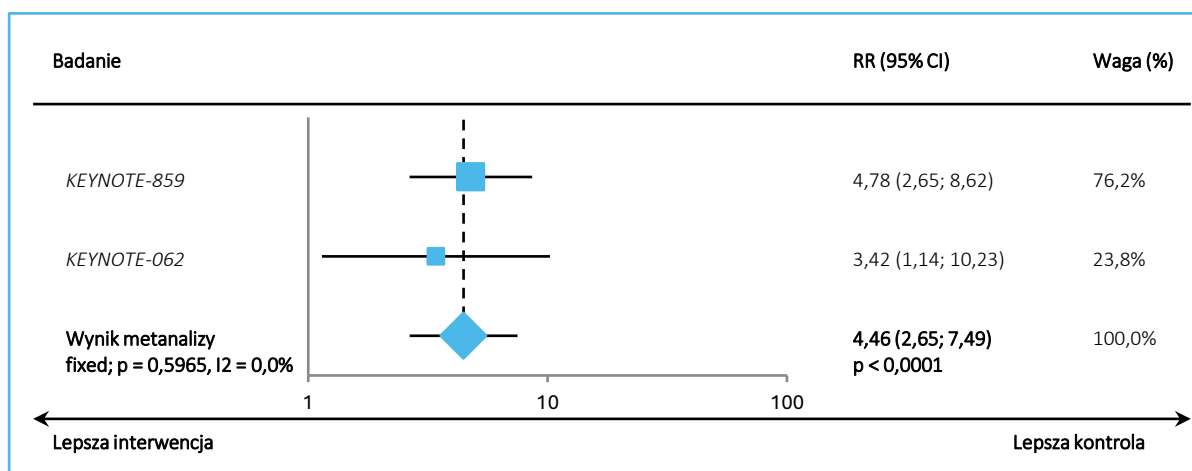
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

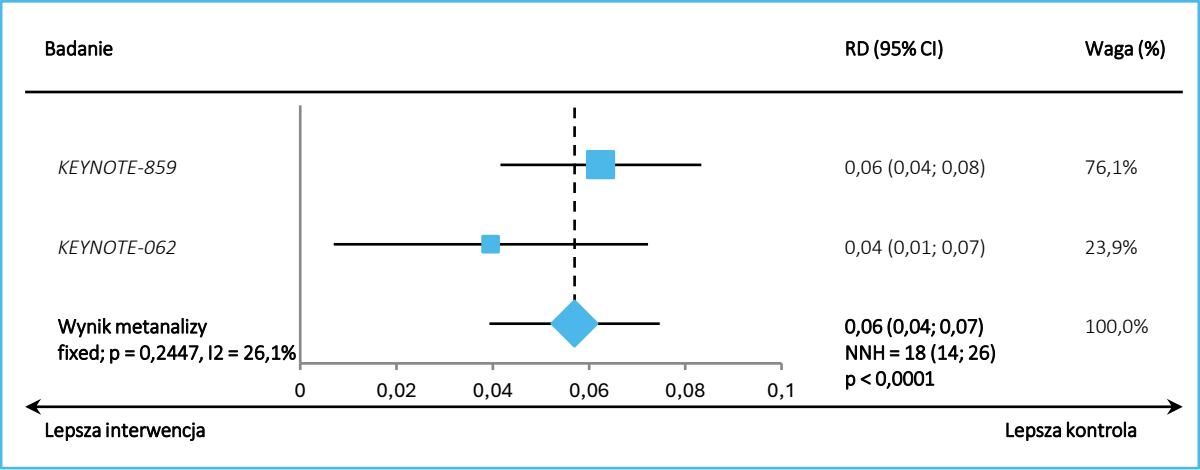
Wykres 167. Reakcje związane z wlewem – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 168. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



Wykres 169. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

16.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

16.2.1 KEYNOTE-859

Tabela 89. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, przeżycie całkowite (OS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-859	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	OS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja z PD-L1 CPS ≥ 1, analiza główna (<i>Rha 2023a</i>) - HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej (blok 4-elementowy), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, ekspresji PD-L1 i schematu chemioterapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza wg reguły ITT, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę OS, w populacji ITT, jak i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 , przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (tj. w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji, a nie ostatecznie otrzymanym leczeniem, bez względu na odstępstwa od protokołu). Z obserwacji utracono tylko po 1 pacjencie z obu porównywanych grup (po 0,1% grup, obaj pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje tylko jedna metoda oceny OS i jest ona w pełni obiektywna.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenta, badaczy (osoby zaangażowane w podawanie ocenianego leku i ocenę kliniczną pacjentów) oraz osób gromadzących i analizujących dane, w tym reprezentantów sponsora badania.
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
Wybór prezentowanych wyników		
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	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
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	Nie dotyczy - ocena zgonów bez względu na przyczynę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zgodnie z protokołem przeprowadzono jedną analizę śródkresową OS (w populacjach z PD-L1 CPS ≥ 10 , ≥ 1 i ITT), której wyniki spełniły wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (EPAR Keytruda 2023) - wyniki te zostały opublikowane pełnotekstowo (<i>Rha 2023a</i>); dodatkowo opublikowano dwie analizy w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym. Analizy w wydłużonym okresie obserwacji mogły zostać przeprowadzone uznaniowo (po dodatkowych 11 i 24 mies.

obserwacji od analizy interim), niemniej są to analizy dodatkowe, niezmieniające wniosków z analizy głównej.

Ogółem
Niskie

Tabela 90. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-859	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	PFS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja z PD-L1 CPS ≥ 1, analiza główna (<i>Rha 2023a</i>) - HR = 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej (blok 4-elementowy), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, ekspresji PD-L1 i schematu chemioterapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
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?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza wg reguły ITT, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?

-

brak

Brakujące dane dla punktów końcowych

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?

Tak

Analizę PFS, w populacji ITT, jak i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 , przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (tj. w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji, a nie ostatecznie otrzymanym leczeniem, bez względu na odstępstwa od protokołu). Z obserwacji utracono tylko po 1 pacjencie z obu porównywanych grup (po 0,1% grup, obaj pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1).

3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?

-

brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?

-

brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?

-

brak

Pomiar punktu końcowego

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

Nie

Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?

Nie

Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?

Nie

Zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenta, badacza (osoby zaangażowane w podawanie ocenianego leku i ocenę kliniczną pacjentów) oraz osób gromadzących i analizujących dane, w tym reprezentantów sponsora badania. Ponadto ocena odpowiedzi i progresji wg RECIST 1.1 była dokonywana przez niezależną, zaślepioną, centralną komisję (BICR; ang. *Blinded Independent Central Review*).

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

Wybór prezentowanych wyników

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

Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.

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

Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

Zgodnie z protokołem przeprowadzono jedną analizę śródkresową PFS (w populacjach z PD-L1 CPS ≥ 10 , ≥ 1 i ITT), której wyniki spełniły wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH (EPAR Keytruda 2023) - wyniki te zostały opublikowane pełnotekstowo (*Rha 2023a*); dodatkowo opublikowano dwie analizy w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym. Analizy w wydłużonym okresie obserwacji mogły zostać przeprowadzone uznaniowo (po dodatkowych 11 i 24 mies. obserwacji od analizy interim), niemniej są to analizy dodatkowe, niezmieniające wniosków z analizy głównej.

Ogółem
Niskie

Tabela 91. Wyniki oceny RoB2 – badanie *KEYNOTE-859*, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-859	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	ORR	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja z PD-L1 CPS ≥ 1, obliczenia własne na podst.: analiza główna (<i>Rha 2023a</i>) - RR = 1,22 (95% CI: 1,09; 1,38); NNT = 11 (95% CI: 7; 26)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej (blok 4-elementowy), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, ekspresji PD-L1 i schematu chemioterapii.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza wg reguły ITT, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę ORR, w populacji ITT, jak i subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 , przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (tj. w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji, a nie ostatecznie otrzymanym leczeniem, bez względu na odstępstwa od protokołu). Z obserwacji utracono tylko po 1 pacjencie z obu porównywanych grup (po 0,1% grup, obaj pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenta, badaczy (osoby zaangażowane w podawanie ocenianego leku i ocenę kliniczną pacjentów) oraz osób gromadzących i analizujących dane, w tym reprezentantów sponsora badania. Ponadto ocena odpowiedzi i progresji wg RECIST 1.1 była dokonywana przez niezależną, zaślepioną, centralną komisję (BICR; ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
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
Wybór prezentowanych wyników		
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	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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	Do oceny odpowiedzi na leczenie użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Zgodnie z protokołem przeprowadzono jedną analizę śródkresową ORR (w populacjach z PD-L1 CPS ≥ 10 , ≥ 1 i ITT), której wyniki spełniły wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH (EPAR Keytruda 2023) - wyniki te zostały opublikowane pełnotekstowo (<i>Rha 2023a</i>); dodatkowo opublikowano dwie analizy w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym. Analizy w wydłużonym okresie obserwacji mogły zostać przeprowadzone uznaniowo (po dodatkowych 11 i 24 mies. obserwacji od analizy interim), niemniej są to analizy dodatkowe, niezmieniające wniosków z analizy głównej.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 92. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-859	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja APaT, obliczenia własne na podst. analiza główna (<i>Rha 2023a</i>): TEAEs - RR = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,02); RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02); TEAEs 3-5 stopnia - RR = 1,08 (95% CI: 1,02; 1,15); NNH = 17 (95% CI: 10; 66); TRAEs - RR = 1,02 (95% CI: 1,00; 1,05); RD = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,04); TRAEs 3-5 stopnia - RR = 1,16 (95% CI: 1,06; 1,26); NNH = 13 (95% CI: 8; 32); imAEs - RR = 2,33 (95% CI: 1,90; 2,85); NNH = 6 (95% CI: 5; 8)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	PP	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja metodą permutacji blokowej (blok 4-elementowy), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, ekspresji PD-L1 i schematu chemioterapii.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami w populacji APaT, w której oceniono bezpieczeństwo (charakterystyka populacji APaT jest dostępna w EPAR Keytruda 2023).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
2.3. Czy stosowanie istotnych, nieuwzględnionych w protokole badania interwencji było zbalansowane między grupami?	-	brak
2.4. Czy występowały niepowodzenia związane ze stosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	Nie	Populacja oceny bezpieczeństwa (APaT) była bardzo zbliżona do populacji ITT - z analizy bezpieczeństwa wykluczono wyłącznie 7 pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia.
2.5. Czy występowało zjawisko niestosowania się pacjentów do przydzielonych interwencji (ang. non-adherence), które mogło wpłynąć na wyniki u takich pacjentów?	Nie	Do oceny bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w badaniu; innego rodzaju naruszenia protokołu nie powodowało wykluczenia z analiz.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu stosowania się do przydzielonej interwencji?	-	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (co najmniej 1 dawka) - w populacji APaT. Liczebność grup PEMBRO+CTH i PBO+CTH populacji APaT była zbliżona do grup w populacji ITT, odpowiednio 785 vs 787 (APaT) oraz 790 vs 789 (ITT); odpowiednio 5 i 2 pacjentów w grupach ITT nie rozpoczęło leczenia, wobec czego nie zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny bezpieczeństwa użyto powszechnie uznanych kryteriów <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.0).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenta, badaczy (osoby zaangażowane w podawanie ocenianego leku i ocenę kliniczną pacjentów) oraz osób gromadzących i analizujących dane, w tym reprezentantów sponsora badania.
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
Wybór prezentowanych wyników		
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	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane z oceny bezpieczeństwa były zgodne z jego założeniami.
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	Raportowano standardowe kategorie zdarzeń niepożądanych, oceniane wg powszechnie przyjmowanych definicji i kryteriów.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Szczegółowe dane z oceny bezpieczeństwa zebrano przy dacie odcięcia danych do zaplanowanej analizy interim, stanowiącej główną analizę wyników badania - wyniki te zostały opublikowane pełnotekstowo (<i>Rha 2023a</i>); dodatkowo opublikowano dwie analizy w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym, zawierały one jednak tylko wybrane, najważniejsze kategorie zdarzeń niepożądanych.
Ogółem		
Niskie		

16.2.2 KEYNOTE-062

Tabela 93. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, przeżycie całkowite (OS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-062	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	OS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja ITT (PD-L1 CPS ≥ 1), analiza główna (<i>Shitara 2020</i>) - HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego, statusu choroby i pochodnej fluoropirymidyny w schemacie CTH.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IwRS/IwRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
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?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza wg reguły ITT, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę OS przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (tj. w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji, a nie ostatecznie otrzymanym leczeniem, bez względu na odstępstwa od protokołu), w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Przy dacie odcięcia do analizy głównej obserwacja była kompletna (<i>Shitara 2020</i>); z analizy w wydłużonym okresie obserwacji utracono 1 pacjenta (0,4% grupy PEMBRO+CTH; <i>Wainberg 2022</i>)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje tylko jedna metoda oceny OS i jest ona w pełni obiektywna.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano podwójne zaślepienie - w ramionach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) stosowano zaślepienie pacjentów, personelu ośrodka oraz reprezentantów sponsora badania.
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
Wybór prezentowanych wyników		
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	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
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	Nie dotyczy - ocena zgonów bez względu na przyczynę.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza końcowa została poprzedzona dwiema zaplanowanymi w protokole analizami interim, których wyniki nie zostały opublikowane; wyniki analizy końcowej, stanowiącej analizę główną, opublikowano pełnotekstowo (<i>Shitara 2020</i>). Dodatkowo opublikowano jedną analizę w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 94. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-062	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	PFS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja ITT (PD-L1 CPS ≥ 1), analiza główna (Shitara 2020) - HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,02)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego, statusu choroby i pochodnej fluoropirymidyny w schemacie CTH.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS/IwRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
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?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza wg reguły ITT, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę PFS przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (tj. w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji, a nie ostatecznie otrzymanym leczeniem, bez względu na odstępstwa od protokołu), w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Przy dacie odcięcia do analizy głównej obserwacja była kompletna (<i>Shitara 2020</i>); z analizy w wydłużonym okresie obserwacji utracono 1 pacjenta (0,4% grupy PEMBRO+CTH; Wainberg 2022)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie: w ramionach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) stosowano zaślepienie pacjentów, personelu ośrodka oraz

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

reprezentantów sponsora badania. Ponadto ocena radiologiczna była dokonywana centralnie, przez zaślepionego radiologa.		
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
Wybór prezentowanych wyników		
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	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
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	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza końcowa została poprzedzona dwiema zaplanowanymi w protokole analizami interim, których wyniki nie zostały opublikowane; wyniki analizy końcowej, stanowiącej analizę główną, opublikowano pełnotekstowo (<i>Shitara 2020</i>). Dodatkowo opublikowano jedną analizę w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 95. Wyniki oceny RoB2 – badanie *KEYNOTE-062*, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-062	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	ORR	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Obliczenia własne na podst.: populacja ITT (PD-L1 CPS ≥ 1), analiza główna (Shitara 2020) - RR = 1,31 (95% CI: 1,07; 1,60); NNT = 9 (95% CI: 6; 35)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego, statusu choroby i pochodnej fluoropirymidyny w schemacie CTH.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu lVRS/lwRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
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?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza wg reguły ITT, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę ORR przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (tj. w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji, a nie ostatecznie otrzymanym leczeniem, bez względu na odstępstwa od protokołu), w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Przy dacie odcięcia do analizy głównej obserwacja była kompletna (<i>Shitara 2020</i>); z analizy w wydłużonym okresie obserwacji utracono 1 pacjenta (0,4% grupy PEMBRO+CTH; <i>Wainberg 2022</i>)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie: w ramionach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) stosowano zaślepienie pacjentów, personelu ośrodka oraz reprezentantów sponsora badania. Ponadto ocena radiologiczna była dokonywana centralnie, przez zaślepienie radiologa.

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
Wybór prezentowanych wyników		
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	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
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	Do oceny odpowiedzi na leczenie użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Analiza końcowa została poprzedzona dwiema zaplanowanymi w protokole analizami interim, których wyniki nie zostały opublikowane; wyniki analizy końcowej, stanowiącej analizę główną, opublikowano pełnotekstowo (<i>Shitara 2020</i>). W analizie w wydłużonym okresie obserwacji nie ujęto wyników oceny ORR - biorąc jednak pod uwagę długość obserwacji w analizie głównej (mediana 29,4 mies.), wystąpienie dodatkowych odpowiedzi na leczenie po wydłużeniu obserwacji i jakkolwiek istotną zmianę wniosków z oceny ORR w wydłużonej obserwacji można uznać za mało prawdopodobną.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 96. Wyniki oceny RoB2 – badanie *KEYNOTE-859*, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-062	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	HRQoL	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja oceny HRQoL, dane z rejestru ClinicalTrials.gov (NCT02494583), zmiany względem wartości wyjściowej: EORTC QLQ-C30 GHS/QoL - MD = 1,98 (95% CI: -2,34; 6,31) pkt; EORTC QLQ-STO22 ból - MD = -6,56 (95% CI: -10,5; -2,58)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	PP	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoły badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego, statusu choroby i pochodnej fluoropirymidyny w schemacie CTH.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS/IwRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe, podane dla populacji ITT, były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami; populacja oceny HRQoL była zbliżona do populacji ITT
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego.
2.3. Czy stosowanie istotnych, nieuwzględnionych w protokole badania interwencji było zbalansowane między grupami?	-	brak
2.4. Czy występowały niepowodzenia związane ze stosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	Nie	Populacja oceny HRQoL była zbliżona do populacji ITT.
2.5. Czy występowało zjawisko niestosowania się pacjentów do przydzielonych interwencji (ang. non-adherence), które mogło wpłynąć na wyniki u takich pacjentów?	Częściowo nie	Do oceny HRQoL włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w badaniu; innego rodzaju naruszenie protokołu nie powodowało wykluczenia z analiz (w ocenie HRQoL konieczne było także wypełnienie przez pacjenta danej skali/kwestionariusza).
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu stosowania się do przydzielonej interwencji?	-	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę HRQoL przeprowadzono w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (co najmniej 1 dawka), z uwzględnieniem pacjentów, którzy wypełnili dany kwestionariusz/skalę. Liczebność grup PEMBRO+CTH i PBO+CTH populacji oceny HRQoL była zbliżona do grup w populacji ITT, odpowiednio 245 vs 243 (ocena HRQoL) oraz 257 vs 250 (ITT).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W ocenie HRQoL wykorzystano walidowane narzędzia EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie: w ramionach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) stosowano zaślepienie pacjentów, personelu ośrodka oraz reprezentantów sponsora badania.
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
Wybór prezentowanych wyników		
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?	Brak danych	Wg danych w opublikowanym SAP szczegółowy plan analizy HRQoL i innych eksploracyjnych punktów końcowych zawarto w dodatkowym dokumencie sSAP (<i>supplemental statistical analysis plan</i>), który nie jest publicznie dostępny.
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?	Brak danych	Wyniki oceny HRQoL zidentyfikowano jedynie w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov, w zakresie ograniczonym do dwóch skal: EORTC QLQ-C30 GHS/QoL oraz podskali bólu EORTC QLQ-STO22; z dostępnego protokołu i SAP wynika, że zakres ocenianych skal był szerszy. Nie podano przyczyny ograniczenia publikacji wyników do wspomnianych dwóch skal.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Brak danych	Dane dotyczące oceny HRQoL są bardzo ograniczone, nie jest jasne jakie analizy wykonano i jakie dokładnie były zaplanowane. Wg danych w opublikowanym SAP szczegółowy plan analizy HRQoL i innych eksploracyjnych punktów końcowych zawarto w dodatkowym dokumencie sSAP (<i>supplemental statistical analysis plan</i>), który nie jest publicznie dostępny.
Ogółem		
Średnie		

Tabela 97. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, ocena bezpieczeństwa

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	KEYNOTE-062	
Oceniane porównanie	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Populacja APaT, obliczenia własne na podst. analizy z najdłuższym okresem obserwacji (Wainberg 2022): TEAEs - RR = 0,99 (95% CI: 0,97; 1,02); RD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,02); TEAEs 3-5 stopnia - RR = 1,03 (95% CI: 0,95; 1,11); RD = 0,02 (95% CI: -0,04; 0,09); TRAEs - RR = 1,02 (95% CI: 0,98; 1,08); RD = 0,02 (95% CI: -0,02; 0,07); TRAEs 3-5 stopnia - RR = 1,06 (95% CI: 0,94; 1,18);	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

		RD = 0,04 (95% CI: -0,04; 0,12); imAEs - RR = 3,08 (95% CI: 1,90; 5,01); NNH = 7 (95% CI: 5; 11)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		PP
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH, ze stratyfikacją wg regionu geograficznego, statusu choroby i pochodnej fluoropirymidyny w schemacie CTH.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą interaktywnego systemu IvRS/IwRS.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Raportowane charakterystyki wyjściowe, podane dla populacji ITT, były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami; populacja APaT była bardzo zbliżona do populacji ITT.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie pacjentów. Odślepienie, zgodnie z protokołem badania, można było rozważyć w przypadku całkowitego zaprzestania stosowania chemioterapii (z powodu nieakceptowalnej toksyczności), aby umożliwić przerwanie leczenia u chorych, którzy mieliby od tej pory otrzymywać wyłącznie wlewy dożylnie placebo (co wydaje się uzasadnione względami etycznymi, a jest konserwatywne względem oceny bezpieczeństwa terapii PEMBRO+CTH vs PBO+CTH).
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zastosowano zaślepienie personelu medycznego. Odślepienie, zgodnie z protokołem badania, można było rozważyć w przypadku całkowitego zaprzestania stosowania chemioterapii (z powodu nieakceptowalnej toksyczności), aby umożliwić przerwanie leczenia u chorych, którzy mieliby od tej pory otrzymywać wyłącznie wlewy dożylnie placebo (co wydaje się uzasadnione względami etycznymi, a jest konserwatywne względem oceny bezpieczeństwa terapii PEMBRO+CTH vs PBO+CTH - potencjalne zmniejszenie liczby raportowanych AEs stanowiących efekt placebo w grupie PBO+CTH).
2.3. Czy stosowanie istotnych, nieuwzględnionych w protokole badania interwencji było zbalansowane między grupami?	-	brak
2.4. Czy występowały niepowodzenia związane ze stosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	Nie	Populacja oceny bezpieczeństwa (APaT) była zbliżona do populacji ITT - z analizy bezpieczeństwa wykluczono 12 pacjentów, którzy nie rozpoczęli leczenia oraz 1 pacjenta z grupy PEMBRO+CTH liczonego w grupie PEMBRO (w monoterapii - zgodnie z rzeczywiście otrzymywanym leczeniem).
2.5. Czy występowało zjawisko niestosowania się pacjentów do przydzielonych interwencji (ang. non-	Nie	Do oceny bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku w

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

adherence), które mogło wpłynąć na wyniki u takich pacjentów?		badaniu; innego rodzaju naruszenie protokołu nie powodowało wykluczenia z analiz.
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu stosowania się do przydzielonej interwencji?	-	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (co najmniej 1 dawka) - w populacji APaT. Liczebność grup PEMBRO+CTH i PBO+CTH populacji APaT była zbliżona do grup w populacji ITT, odpowiednio 250 vs 244 (APaT) oraz 257 vs 250 (ITT); po 6 pacjentów w grupach ITT nie rozpoczęło leczenia, wobec czego nie zostali uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa; ponadto 1 pacjenta z grupy PEMBRO+CTH liczono w grupie PEMBRO (w monoterapii - zgodnie z rzeczywistością otrzymywanym leczeniem).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny bezpieczeństwa użyto powszechnie uznanych kryteriów <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (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.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie: w ramionach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) stosowano zaślepienie pacjentów, personelu ośrodka oraz reprezentantów sponsora badania. Odślepienie, zgodnie z protokołem badania, można było rozważyć w przypadku całkowitego zaprzestania stosowania chemioterapii (z powodu nieakceptowalnej toksyczności), aby umożliwić przerwanie leczenia u chorych, którzy mieliby od tej pory otrzymywać wyłącznie wlewy dożylnie placebo (co wydaje się uzasadnione względami etycznymi, a jest konserwatywne względem oceny bezpieczeństwa terapii PEMBRO+CTH vs PBO+CTH).
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
Wybór prezentowanych wyników		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane z oceny bezpieczeństwa były zgodne z jego założeniami.
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	Raportowano standardowe kategorie zdarzeń niepożądanych, oceniane wg powszechnie przyjmowanych definicji i kryteriów.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Szczegółowe dane z oceny bezpieczeństwa zebrano przy dacie odcięcia danych do zaplanowanej analizy końcowej, stanowiącej główną analizę wyników badania - wyniki te zostały opublikowane pełnotekstowo (<i>Shitara 2020</i>); dodatkowo opublikowano jedną ocenę bezpieczeństwa w wydłużonym okresie obserwacji, o charakterze eksploracyjnym - z uwagi na charakter publikacji (doniesienie konferencyjne <i>Wainberg 2022</i>) opublikowane dane obejmowały tylko najważniejsze kategorie zdarzeń; wyniki tej analizy były spójne z wynikami oceny głównej.
Ogółem		Niskie

16.2.3 CheckMate-649

Tabela 98. Wyniki oceny RoB2 – badanie *CheckMate-649*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		CheckMate-649
Oceniane porównanie		NIVO+CTH vs CTH
Oceniany punkt końcowy		OS, PFS, ORR, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu komputerowego, zastosowano metodę randomizacji blokowej (rozmiar 6), ze stratyfikacją
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	System randomizacji był implementowany oraz obsługiwany przez niezależnego, zewnętrznego dostawcę, który utrzymywał utajenie sekwencji przydzielania pacjentów do momentu zakończenia przydziału do badanych grup leczenia

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Skuteczność kliniczną analizowano zgodnie z podejściem ITT, natomiast bezpieczeństwo analizowano wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przydzielonego leczenia. Nie było przypadków omyłkowych interwencji
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analizę OS i PFS prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji Analizę ORR prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli wyjściowy wynik oceny docelowych zmian- pacjenci tacy stanowili większość ocenianej populacji: w przypadku analizy w populacji CPS ≥ 5 , było to 80% w grupie NIVO+CTH, oraz 81% w grupie CTH Analizę prowadzono w populacji bezpieczeństwa, która obejmowała znaczną część populacji ITT: 99% w ramieniu NIVO+CTH oraz 97% w ramieniu CTH
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	brak
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie (OS, PFS, ORR), Częściowo tak (bezpieczeństwo)	Przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym (wystąpienie zgonu pacjenta), i brak zaślepienia nie wpływał na wynik jego oceny Ocenę odpowiedzi oraz progresji prowadzono według ustalonych kryteriów (RECIST w wersji 1.1); ocena była wykonywana przez niezależną, zaślepioną komisję Z uwagi na brak zaślepienia, ocena subiektywnych punktów końcowych, takich jak częstość niektórych zdarzeń niepożądanych, mogła zostać zaburzona
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie (ocena bezpieczeństwa)	Z uwagi na ogólnie podobne częstości poszczególnych zdarzeń odnotowanych w ramieniu chemioterapii do tych raportowanych w badaniach zaślepionych, jest mało prawdopodobne, by brak zaślepienia istotnie wpłynął na ocenę bezpieczeństwa w badaniu <i>CheckMate-649</i>
Wybór prezentowanych wyników		
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	brak
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	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

16.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.3.1 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 określone 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 99. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak 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</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(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
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
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</u> tak/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 100. 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 101. 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.	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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

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

Tabela 102. 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	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
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	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
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 103. 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 104. 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 105. 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 chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

16.3.2 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 106. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

16.3.3 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 107. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

16.3.4 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 108. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 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. pielęgniarzy, 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 109. 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 metodą 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 chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

16.3.5 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),

- o 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”.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Tabela 110. 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>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe 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 ≥ 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 ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>		uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskali konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%$
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: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : 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>	RCTs	
		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)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
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
			RCTs
		–	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
			nie-RCT
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?	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>		jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono 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 terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone 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.

16.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 111. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.

Cai 2025	Deng 2025	Guo 2022	Mansoor 2025	Zhang 2025	Zhang 2025a
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]					
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono	Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono	Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono	Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono	Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono	Włączono tylko badania RCT, czego nie wyjaśniono
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase i Cochrane Library oraz <i>clinicaltrials.gov</i> (od 1 stycznia 2000 r. do 1 maja 2023 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO i ESMO z lat 2018-2023. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science i Scopus (do 11 marca 2024 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie zastosowano restrykcji językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase i Cochrane Central Register. Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO, ESMO, AACR i WCGC. Wyszukiwania do dnia 28 lutego 2022 r. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Poszukiwano tylko informacji w języku angielskim.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne Google Scholar, Scopus, PubMed i Cochrane Library (do czerwca 2024 r.). Dodatkowo przeszukano stronę <i>www.clinicaltrials.gov</i> . Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase, Web of Science i Cochrane Library oraz <i>clinicaltrials.gov</i> (między styczniem 2013 r., a majem 2024 r.). Przejrzano także abstrakty konferencyjne z konferencji: ASCO, ESMO itp. z okresu 2021-2024. Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase i Cochrane Library (do 11 czerwca 2024 r.). Podano słowa kluczowe i kwerendy wyszukiwania. Włączano publikacje tylko w języku angielskim.
Wykonanie selekcji publikacji przez min. 2 analityków [pyt. 5]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Selekcji dokonywał tylko 1 analityk.	Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.	Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji.	Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ekstrakcji dokonywał tylko 1 analityk.	Nie podano informacji dotyczących liczby analityków	Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.	Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Cai 2025	Deng 2025	Guo 2022	Mansoor 2025	Zhang 2025	Zhang 2025a
dokonujących ekstrakcji.					
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]					
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]					
SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]					
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]					
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o nisko-umiarkowanym RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o nisko-umiarkowanym RoB.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o nisko-umiarkowanym RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Do metaanaliz włączono badania o nisko-umiarkowanym RoB.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wykonano ocenę RoB.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Cai 2025	Deng 2025	Guo 2022	Mansoor 2025	Zhang 2025	Zhang 2025a
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]					
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]					
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]					
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, ale nie podali informacji o źródłach finansowania	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali zewnętrzne źródła finansowania	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz podali zewnętrzne źródła finansowania	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, a próba nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, a próba nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, a próba nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

16.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
KEYNOTE-859	
Rha 2023a	Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2023; 24(11):1181-1195. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
Tabernero 2021	Tabernero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, Li K, Adelberg D, Qin SK. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. <i>Future Oncol</i> 2021; 17(22):2847-2855. DOI:10.2217/fon-2021-0176
Rha 2023b [doniesienie konferencyjne]	Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Vasconcelos Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Cil T, Melo Cruz F, Qin S, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Oh D-Y. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1–selected populations. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Volume 41, Number 16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4014
Rha 2024 [doniesienie konferencyjne]	Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Vasconcelos Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Cil T, Melo Cruz F, D-Y, Bordia S, Bhagia P, Qin S. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GJ) cancer: Updated results from the KEYNOTE-859 study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 43(16).
Rha 2025 [doniesienie konferencyjne]	Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery M, Cil T, Cruz F, Oh D-Y, LeConte P, Bhagia P, Qin S. KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GJ) adenocarcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 43(16).
Wyrwicz 2025 [doniesienie konferencyjne]	Wyrwicz L, Kalampoki V, Valderrama A, Ramakrishnan K, Young K. Q-TWIST analysis of pembrolizumab or placebo plus chemotherapy for patients with advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GJ) cancer in KEYNOTE-859. <i>Journal of clinical oncology</i> 2025; 43.
EPAR Keytruda 2023	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0135. 12 October 2023 EMA/506795/2023. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0135-epar-assessment-report-variation_en.pdf Data ostatniego dostępu: 11.08.2025 r.
KEYNOTE-062	
Chao 2021	Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, Bang YJ, De Vita F, Landers G, Yen CJ, Chau I, Elme A, Lee J, Özgüroğlu M, Catenacci D, Yoon HH, Chen E, Adelberg D, Shih CS, Shah S, Bhagia P, Wainberg ZA. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

	KEYNOTE-062 Clinical Trials. JAMA Oncol 2021; 7(6):895-902. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0275
Shitara 2020	Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6(10):1571-1580. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3370
Zhao 2022	Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, Tan BKJ, Teo CB, Syn NL, Smyth EC, Soon YY, Sundar R. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Oncol 2022; 40(4):392-402. DOI:10.1200/JCO.21.01862
Wainberg 2022 [doniesienie konferencyjne]	Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, Wyrwicz L, Wook Lee K, Kudaba I, Garrido M, Chung HCC, Lee J, Salguero HRC, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Goekkurt E, Satake H, Chao J, Kher U, Shah S, Bhagia P, Tabernero J. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. J Clin Oncol 2022; 40(4 SUPPL).
CT 2025	ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). Dostępne on-line pod adresem: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02494583?tab=results Data ostatniego dostępu: 26.08.2025 r.

PEMBRO+CTH

KEYNOTE-059, kohorta 2

Bang 2019	Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, Hara H, Golan T, Garrido M, Jalal SI, Borg C, Doi T, Yoon HH, Savage MJ, Wang J, Dalal RP, Shah S, Wainberg ZA, Chung HC. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. Gastric Cancer 2019; 22(4):828-837. DOI:10.1007/s10120-018-00909-5
Bang 2017 [doniesienie konferencyjne]	Bang YJ, Muro K, Fuchs CS, Golan T, Geva T, Hara H, Jalal SI, Borg C, Doi T, Wainberg ZA, Wang J, Koshiji M, Dalal RP, Chung HC. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. Journal of Clinical Oncology. 35 (15). https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4012
Wainberg 2017 [doniesienie konferencyjne]	Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, Yoon HH, Garrido M, Golan T, Doi T, Catenacci DV, Geva R, Ku G, Bleeker J, Bang Y-J, Hara H, Chung HC, Savage M, Wang J, Koshiji M, Dalal R, Fuchs CS. PR KEYNOTE-059 Update: Efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. Ann Oncol 2017; 28:v616-v617.
Wainberg 2019 [doniesienie konferencyjne]	Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, Jalal SI, Muro K, Garrido M, Golan T, Doi T, Geva R, Ku GY, Bleeker JS, Bang YJ, Hara H, Chung HC, Wang JD, Hazzard A, Shah S, Fuchs CS. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: Long-term follow up from KEYNOTE-059. J Clin Oncol 2019; 37.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

NIVO+CTH vs PBO+CTH (badania uwzględnione w porównaniu pośrednim po stronie komparatora)	
CheckMate 649	
Janjigian 2021	Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2021; 398(10294):27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
Janjigian 2024	Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Karamouzis M, Bruges R, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Zander T, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Feeny K, Wang R, Lei M, Chen C, Nathani R, Shitara K. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2024; 42(17):2012-2020. DOI:10.1200/JCO.23.01601
Shitara 2022	Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, Yamaguchi K, Wyrwicz L, Skoczylas T, Bragagnoli AC, Liu T, Tehfe M, Elimova E, Bruges R, Zander T, de Azevedo S, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Cleary JM, Yanez P, Feeney K, Karamouzis MV, Poulart V, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Janjigian YY. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. <i>Nature</i> 2022; 603(7903):942-948. DOI:10.1038/s41586-022-04508-4
Elimova 2024	Elimova E, Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz LS, Yamaguchi K, Cleary JM, Bruges Maya RE, Karamouzis M, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Feeney K, Wang R, Nathani R, Janjigian YY. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4-year follow-up of CheckMate 649. <i>JCO</i> . 2024;42(16_suppl):4040-4040. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4040
Janjigian 2025	Janjigian YY, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Bruges RE, Karamouzis M, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, McCraith S, Hu N, Zhang J, Shitara K. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649. <i>JCO</i> . 2025;43(4_suppl):398-398. doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.398

16.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczenia

Ahn S, Kim KM. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28-8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol* 2021; 34(9):1719-1727. DOI:10.1038/s41379-021-00823-9

An M, Mehta A, Min BH, Heo YJ, Wright SJ, Parikh M, Bi L, Lee H, Kim TJ, Lee SY, Moon J, Park RJ, Strickland MR, Park WY, Kang WK, Kim KM, Kim ST, Klempner SJ, Lee J. Early Immune Remodeling

Niewłaściwa interwencja - badanie przeprowadzone w celu porównania dwóch testów diagnostycznych, stosowanych do oznaczenia ekspresji PD-L1; na 55 włączonych pacjentów tylko 37 otrzymało leczenie inhibitorem PD-1/PD-L1 - pembrolizumabem, niwolumabem lub durwalumabem.

Niewłaściwa populacja - badanie przeprowadzone w celu oceny mechanizmów działania chemioterapii skojarzonej z immunoterapią (+/- trastuzumab); badanie przeprowadzono w populacji pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Steers Clinical Response to First-Line Chemoimmunotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Cancer Discov* 2024; 14(5):766-785.

DOI:10.1158/2159-8290.CD-23-0857

Ando T, Ueda A, Ogawa K, Motoo I, Kajiura S, Nakajima T, Hirano K, Okumura T, Tsukada K, Hara T, Suzuki N, Nakada N, Horikawa N, Fujii T, Yasuda I. Prognosis of Immune-related Adverse Events in Patients With Advanced Gastric Cancer Treated With Nivolumab or Pembrolizumab: A Multicenter Retrospective Analysis. *In Vivo* 2021; 35(1):475-482. DOI:10.21873/in vivo.12281

Aoki Y, Kawazoe A, Kubota Y, Chida K, Mishima S, Kotani D, Nakamura Y, Kuboki Y, Bando H, Kojima T, Doi T, Yoshino T, Kuwata T, Shitara K. Characteristics and clinical outcomes of patients with advanced gastric or gastroesophageal cancer treated in and out of randomized clinical trials of first-line immune checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol* 2022; 27(9):1413-1420.

DOI:10.1007/s10147-022-02200-1

Bahar F, Ibis B, Cakir Colak S, Banga A, Song J, Chang Y-C, Chi K-Y, Chang Y, Chiang C-H, Chiang C-H. Cardiovascular and thromboembolic outcomes with immune checkpoint inhibitors in gastroesophageal cancer: a propensity score-matched cohort study. *Gastric Cancer* 2025; 28(3):550-555. DOI:10.1007/s10120-025-01582-1

Boku N, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Yamaguchi K, Kato K, Kadowaki S, Tsuji K, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Rha SY, Lee KW, Chung IJ, Sym SJ, Chen LT, Chen JS, Bai LY, Nakada T, Hagihara S, Makino R, Nishiyama E, Kang YK. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gastric Cancer* 2024; 27(6):1287-1301. DOI:10.1007/s10120-024-01535-0

Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, Cho H, Kang WK, Komatsu Y, Tsuda M, Yamaguchi K, Hara H, Fumita S, Azuma M, Chen LT, Kang YK. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated,

gruczolakoraka żołądka, wcześniej nie leczonych, bez względu na ekspresję/amplifikację HER2 - u 8,5% chorych stwierdzono raka HER2-dodatniego.

Niewłaściwa populacja - badanie obserwacyjne, oceniające związek pomiędzy profilem immunozależnych AE a skutecznością niwolumabu lub pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka; do badania włączano pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii I i II linii, ponadto ocenianym leczeniem była monoterapia inhibitorem PD-1.

Niewłaściwa interwencja - badanie, w którym dokonano retrospektywnego porównania pacjentów z zaawansowanym, HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego tego samego ośrodka klinicznego, którzy otrzymywali CTH I linii w grupie kontrolnej jednego z RCTs oceniających pembrolizumab lub niwolumab w skojarzeniu z CTH do chorych, którzy w tym samym czasie otrzymywali CTH I linii w ramach rutynowej praktyki klinicznej; z badania wykluczano pacjentów leczonych inhibitorami PD1/PD-L1, w tym pembrolizumabem.

Niewłaściwa populacja - badanie obserwacyjne, w którym dokonano retrospektywnego porównania ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepowozatorowych u pacjentów z rakiem żołądka lub przełyku (mieszana populacja chorych z rakiem żołądka lub przełyku), którzy otrzymali chemioterapię oraz inhibitor PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), w porównaniu do pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią; u włączonych pacjentów nie był znany stan receptora HER2 ani stopień ekspresji ligandu PD-L1, jak również stadium zaawansowania nowotworu i linia leczenia, w której zastosowano immunoterapię.

Niewłaściwa interwencja - badanie kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią, w leczeniu I linii azjatyckich pacjentów z rozpoznaniem HER2-ujemnego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego, rozpatrywane pod względem włączenia do porównania pośredniego po stronie komparatora - ATTRACTION-4; zastosowany u większości (64%) pacjentów schemat chemioterapii SOX (S-1 + oksaliplatyna) nie jest refundowany w Polsce (trójskładnikowy lek S-1, zawierający pochodną fluoropirymidyny - tegafur, nie jest w Polsce objęty refundacją).

Niewłaściwy komparator - badanie kliniczne II fazy z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu I linii zaawansowanego, HER2-ujemnego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego - ATTRACTION-4, rozpatrywane pod względem możliwości włączenia do porównania

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol* 2019; 30(2):250-258. DOI:10.1093/annonc/ndy540

Botsen D, Chabaud S, Perrier H, Ammarguella T, Jestin-Le-Tallec V, Olesinski J, Toullec C, Aparicio T, Ben Abdelghani M, Borg C, Bouche O, Coutzac C, Devaud H, Di Fiore F, Dubreuil O, Evesque L, Huguenin B, Muller M, Poureau PG, Oularue E, Tougeron D, Zaanani A, Ammari S, De Sousa Carvalho N, Decazes P, De La Fouchardiere C. Trifluridine/tipiracil + oxaliplatin ± nivolumab vs FOLFOX ± nivolumab in HER2 negative advanced oesogastric adenocarcinoma: The PRODIGE73-UCGI40-LOGICAN trial. *Dig Liver Dis* 2024; 56(8):1281-1287. DOI:10.1016/j.dld.2024.04.032

Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, Chase LM, Peterson BF, Reizine N, Alpert L, Setia N, Xiao S-Y, Hart J, Siddiqui UD, Kyle Hogarth D, Eng OS, Turaga K, Roggin K, Posner MC, Chang P, Narula S, Rampurwala M, Ji Y, Karrison T, Liao C-Y, Polite BN, Kindler HL. Personalized antibodies for gastroesophageal adenocarcinoma (Pangea): A phase II study evaluating an individualized treatment strategy for metastatic disease. *Cancer Discov* 2021; 11(2):308-325. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-1408

Chau I, Ayers D, Goring S, Cope S, Korytowski B, Abraham P. Comparative effectiveness of nivolumab versus clinical practice for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *J Comp Eff Res* 2020; 9(2):103-114. DOI:10.2217/ce-2019-0145

Dai Y, Liu Y, Gong Z, He L, Wang L, Yang W, Qiu P, Zhang F, Yuan X, Cheng H, Qiu H. Revalidation of the ATTRACTION-4 study in a real-world setting: a multicenter, retrospective propensity score matching study in China. *Front Immunol* 2023; 14. DOI:10.3389/fimmu.2023.1264929

Davidson M, Cafferkey C, Goode EF, Kouvelakis K, Hughes D, Reguera P, Kalaitzaki E, Peckitt C, Rao

pośredniego po stronie niwolumabu; publikacja prezentuje wyniki części I badania, w której pacjenci byli losowo przydzielani do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z CTH w schemacie SOX (S-1 + oksaliplatyna) lub do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z CTH w schemacie CapeOX (kapecytyna + oksaliplatyna); z uwagi na brak grupy kontrolnej otrzymującej wyłącznie CTH (bez niwolumabu) przedstawione wyniki nie spełniają kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

Niewłaściwy komparator - badanie kliniczne II fazy z randomizacją, przeprowadzone w populacji pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego, HER2-ujemnego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego - PRODIGE73-UCGI40-LOGICAN, rozpatrywane pod względem możliwości włączenia do porównania pośredniego po stronie niwolumabu; pacjentów rozlosowano do grupy leczonej triflurydyną z typiracylem w skojarzeniu z oksaliplatyną (leczenie eksperymentalne) lub do grupy kontrolnej, otrzymującej CTH w schemacie FOLFOX (5-FU + oksaliplatyna); niwolumab stosowano w obu porównywanych grupach, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥5; z uwagi na brak grupy kontrolnej otrzymującej wyłącznie CTH (bez niwolumabu), jak również zastosowanie w ramieniu eksperymentalnym nierefundowanej w Polsce w leczeniu I linii terapii triflurydyną z typiracylem badanie nie spełnia kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

Niewłaściwa populacja - badanie oceniające efektywność kliniczną zindywidualizowanego doboru terapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, w oparciu o wyniki diagnostyki molekularnej; populacja badania obejmowała pacjentów nieselekcjonowanych względem stanu receptora HER2; u 23% uczestników badania stwierdzono amplifikację HER2 w tkance guza.

Niewłaściwa populacja - badanie, w którym oceniano skuteczność niwolumabu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, na podstawie danych z badań klinicznych i z rzeczywistej praktyki; analizowano populację pacjentów rozpoczynających III lub późniejszą linię leczenia systemowego.

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, oceniające praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 skojarzonej z CTH, względem samej CTH I linii u chorych z zaawansowanym, HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka; zastosowane u pacjentów immunoterapie były zróżnicowane - obejmowały, poza pembrolizumabem, niwolumab, sintilimab, tislelizumab i kamrelizumab.

Niewłaściwa populacja - badanie obserwacyjne, przeprowadzone na szerokiej populacji chorych na raka przełyku,

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

S, Watkins D, Chau I, Cunningham D, Starling N. Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. Clin Colorectal Cancer 2018; 17(3):223-230. DOI:10.1016/j.clcc.2018.05.014

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

Gou M, Zhang Y, Qu T, Jia R, Wang Z, Dai G. Prognostic value of the Lung Immune Prognostic Index for HER-2-negative metastatic gastric cancer. Biomarkers Med 2023; 17(17):711-721. DOI:10.2217/bmm-2023-0052

Hegewisch-Becker S, Mendez G, Chao J, Nemecek R, Feeney K, Van Cutsem E, Al-Batran SE, Mansoor W, Maisey N, Pazo Cid R, Burge M, Perez-Callejo D, Hipkin RW, Mukherjee S, Lei M, Tang H, Suryawanshi S, Kelly RJ, Tebbutt NC. First-Line Nivolumab and Relatlimab Plus Chemotherapy for Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: The Phase II RELATIVITY-060 Study. J Clin Oncol 2024; 42(17):2080-2093. DOI:10.1200/JCO.23.01636

Hu J, Yang S, Wang J, Zhang Q, Zhao L, Zhang D, Yu D, Jin M, Ma H, Liu H, Xue J, Zhang T. Blood alkaline phosphatase predicts prognosis of patients with advanced HER2-negative gastric cancer receiving immunotherapy. Ann Transl Med 2021; 9(16). DOI:10.21037/atm-21-3376

Hua Y, Gao Y, Luo S, Song G, Tian X, Wang C, Lv S, Zhang X, Shao G. Programmed cell death 1 inhibitor combined with chemotherapy compared to chemotherapy alone as first-line treatment in advanced gastric cancer patients: A real-world study. Int Immunopharmacol 2025; 154. DOI:10.1016/j.intimp.2025.114487

Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T,

żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; u 29% włączonych pacjentów rozpoznano raka przełyku, a u 14% nowotwór był HER2-dodatni (dodatkowo u 28% pacjentów nie oceniono stanu HER2).

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, w którym oceniano praktyczną efektywność inhibitorów PD-1 w leczeniu I linii chińskich pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka; inhibitory PD-1 były w analizowanej kohorcie stosowane w skojarzeniu z CTH lub w monoterapii, ponadto poza pembrolizumabem stosowano niwolumab, cedilimumab, tislelizumab, toripalimab lub karrelizumab.

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny wartości prognostycznej indeksu LIPI (*Lung Immune Prognostic Index*) u pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem żołądka leczonych inhibitorem PD-1; inhibitory PD-1 stosowano w monoterapii lub skojarzeniu z CTH, w I lub II/III linii leczenia, ponadto poza pembrolizumabem stosowano niwolumab, sintilimab lub toripalimab.

Niewłaściwy komparator - badanie kliniczne z randomizacją, w którym ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo relatlimabu, jako leczenia dodanego do CTH I linii i niwolumabu, w populacji pacjentów z uprzednio nieleczonym, zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego - RELATIVITY-060, rozpatrywane pod względem możliwości włączenia do porównania pośredniego po stronie niwolumabu; niwolumab był stosowany zarówno w grupie eksperymentalnej, jak i w grupie kontrolnej; z uwagi na brak grupy kontrolnej otrzymującej wyłącznie CTH (bez niwolumabu) przedstawione wyniki nie spełniają kryteriów włączenia do porównania pośredniego.

Niewłaściwa populacja - badanie obserwacyjne, które miało na celu identyfikację potencjalnych biomarkerów prognostycznych u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, poddanym immunoterapii inhibitorami PD-1/PD-L1; analizowana populacja była mieszana pod względem przyjmowanej linii immunoterapii - pacjenci leczeni immunoterapią w I linii stanowili tylko 34% kohorty, a wszyscy otrzymali również co najmniej dwie linie CTH; także stosowane immunoterapie były mieszane (poza pembrolizumabem obejmowały niwolumab, toripalimab, sintilimab, tislelizumab i kamrelizumab).

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, w którym dokonano porównawczej oceny immunoterapii inhibitorem PD-1 w skojarzeniu z CTH I linii, względem samej CTH I linii, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka; u pacjentów włączonych do badania stosowano zróżnicowane immunoterapie - poza pembrolizumabem stosowano sintilimab, tislelizumab, kamrelizumab i niwolumab.

Niewłaściwy typ badania - opracowanie wtórne, w postaci uproszczonego podsumowania odrębnie opublikowanych

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

Bragagnoli AC, Liu T, et al. A plain language summary of the CheckMate 649 study: nivolumab in combination with chemotherapy compared to chemotherapy alone for untreated advanced or metastatic cancer of the stomach or esophagus. *Future oncology* (London, England) 2023; 19(11):739-752. DOI:10.2217/fon-2022-1149

Jin Y, Chen D-L, Wang F, Yang C-P, Chen X-X, You J-Q, Huang J-S, Shao Y, Zhu D-Q, Ouyang Y-M, Luo H-Y, Wang Z-Q, Wang F-H, Li Y-H, Xu R-H, Zhang D-S. The predicting role of circulating tumor DNA landscape in gastric cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Mol Cancer* 2020; 19(1). DOI:10.1186/s12943-020-01274-7

Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, Lee KW, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung IJ, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, Tsuji K, Chen JS, Bai LY, Oh SY, Choda Y, Yasui H, Takeuchi K, Hirashima Y, Hagihara S, Boku N. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(2):234-247. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00692-6

Kang YK, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Rha SY, Lee KW, Chung IJ, Oh SY, Sym SJ, Kang WK, Kim JG, Shim BY, Kim IH, Kim JY, Song EK, Lee HJ, Kang SY, Koo DH, Oh SY. Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy in Korean Patients with HER2-Negative, Untreated, Unresectable Advanced or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: Subgroup Analysis of a Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Trial (ATTRACTION-4). *Cancer Res Treat* 2025. DOI:10.4143/crt.2024.913

Kawazoe A, Yamaguchi K, Yasui H, Negoro Y, Azuma M, Amagai K, Hara H, Baba H, Tsuda M, Hosaka H, Kawakami H, Oshima T, Omuro Y, Machida N, Esaki T, Yoshida K, Nishina T, Komatsu Y, Han SR, Shiratori S, Shitara K. Safety and efficacy of pembrolizumab in combination with S-1 plus oxaliplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: Cohort 1 data from the KEYNOTE-659 phase IIb study. *Eur J Cancer* 2020; 129:97-106. DOI:10.1016/j.ejca.2020.02.002

wyników badania CheckMate 649 dla odbiorców niebędących lekarzami (ang. *plain language summary*), nie zawierające dodatkowych danych.

Nieodpowiednia populacja - badanie analizujące wartość predykcyjną krążącego DNA nowotworowego (ctDNA) u pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka leczonych inhibitorem PD-1; pacjenci włączeni do badania otrzymywali immunoterapię w różnych liniach leczenia i nie wszyscy chorowali na raka HER2-ujemnego (8,7% populacji z rakiem HER2-dodatnim); ponadto stosowano zróżnicowane inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, toripalimab, sintilimab).

Niewłaściwa interwencja - badanie kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią, w leczeniu I linii azjatyckich pacjentów z rozpoznaniem HER2-ujemnego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego, rozpatrywane pod względem włączenia do porównania pośredniego po stronie komparatora - ATTRACTION-4; zastosowany u większości (64%) pacjentów schemat chemioterapii SOX (S-1 + oksaliplatyna) nie jest refundowany w Polsce (trójskładnikowy lek S-1, zawierający pochodną fluoropirymidyny - tegafur, nie jest w Polsce objęty refundacją).

Niewłaściwa interwencja - badanie kliniczne z randomizacją, oceniające efektywność kliniczną niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią, w leczeniu I linii azjatyckich pacjentów z rozpoznaniem HER2-ujemnego, zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego, rozpatrywane pod względem włączenia do porównania pośredniego po stronie komparatora - ATTRACTION-4; zastosowany u większości (64%) pacjentów schemat chemioterapii SOX (S-1 + oksaliplatyna) nie jest refundowany w Polsce (trójskładnikowy lek S-1, zawierający pochodną fluoropirymidyny - tegafur, nie jest w Polsce objęty refundacją).

Niewłaściwa interwencja - badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, fazy IIb, oceniające pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia japońskich pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego, KEYNOTE-659, kohorta 1; zastosowany w ramach ocenianej interwencji schemat chemioterapii SOX (S-1 + oksaliplatyna) nie jest refundowany w Polsce (zawiera trójskładnikowy lek S-1, zawierający pochodną fluoropirymidyny - tegafur, który nie jest w Polsce objęty refundacją).

Kim HN, Jang J, Heo YJ, Kim B, Jung H, Jang Y, Kang SY, Kim ST, Lee J, Kang WK, Kim KM. PD-L1 expression in gastric cancer determined by digital image analyses: pitfalls and correlation with pathologist interpretation. *Virchows Arch* 2020; 476(2):243-250. DOI:10.1007/s00428-019-02653-2

Latimer NR, Taylor K, Hatswell AJ, Ho S, Okorogheye G, Chen C, Kim I, Borrill J, Bertwistle D. An Evaluation of an Algorithm for the Selection of Flexible Survival Models for Cancer Immunotherapies: Pass or Fail?. *Pharmacoeconomics* 2024; 42(12):1395-1412. DOI:10.1007/s40273-024-01429-0

Lee KW, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs CS, Kudadaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Chao J, Wainberg ZA, Cao ZA, Aurora-Garg D, Kobbie J, Cristescu R, Bhagia P, Shah S, Tabernero J, Shitara K, Wyrwicz L. Association of Tumor Mutational Burden with Efficacy of Pembrolizumab±Chemotherapy as First-Line Therapy for Gastric Cancer in the Phase III KEYNOTE-062 Study. *Clin Cancer Res* 2022; 28(16):3489-3498. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-0121

Lin D, Nguyen H, Shah R, Qiao Y, Hartman J, Sugarman R. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for the management of previously untreated patients with advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, or esophageal adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2023; 26(3):415-424. DOI:10.1007/s10120-023-01372-7

Lin D, Quan W, Garretson M, Chirikov V, Chen C, Singh P, Davis C, Sugarman R. Q-TWiST analysis of first-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, or esophageal adenocarcinoma from CheckMate 649: 4-year follow-up results. *Gastric Cancer* 2025. DOI:10.1007/s10120-025-01634-6

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 immunochemotherapy 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

Niewłaściwa populacja - publikacja prezentuje wyniki oceny zgodności pomiędzy wynikami cyfrowej analizy obrazów a oceną patologa w ocenie odpowiedzi na immunoterapię anty-PD-1 u chorych na raka żołądka; badana próba pochodziła z populacji badania II fazy, pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka, którzy byli już wcześniej leczeni.

Niewłaściwy typ badania - publikacja poświęcona metodyce modelowania przeżycia w modelach efektywności-kosztów, w której wykorzystano dane z badania z randomizacją CheckMate-649; publikacja nie zawiera dodatkowych danych pierwotnych z tego badania.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania klinicznego KEYNOTE-062, włączonego do analizy własnej, nie zawierająca poszukiwanych wyników. Publikacja prezentuje wyniki eksploracyjnej analizy oceniającej związek pomiędzy biomarkerem TMB (ang. Tumour Mutational Burden; obciążenie guza mutacjami) z wynikami leczenia skojarzonego pembrolizumab +/- chemioterapia. Do analizy włączono tylko 306 z 706 pacjentów włączonych do badania ogółem, z uwagi na niedostępność oznaczenia statusu TMB w przypadku pozostałych pacjentów.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania CheckMate-649, włączonego do porównania pośredniego z niwolumabem+CTH, niezawierająca poszukiwanych wyników, które mogłyby być wykorzystane w porównaniu pośrednim (analiza Q-TWiST, niedostępna w populacji z PD-L1 CPS ≥ 5 po stronie komparatora).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa publikacja do badania CheckMate-649, włączonego do porównania pośredniego z niwolumabem+CTH, niezawierająca poszukiwanych wyników, które mogłyby być wykorzystane w porównaniu pośrednim (analiza Q-TWiST, niedostępna w populacji z PD-L1 CPS ≥ 5 po stronie komparatora).

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, w którym retrospektywnie oceniono praktyczną efektywność immunoterapii inhibitorem PD-1, w porównaniu z CTH, u pacjentów z rakiem żołądka i synchronicznymi przerzutami do wątroby; ocenianą w badaniu immunoterapię stanowiło zastosowanie dowolnego inhibitora PD-1 (nie wyłącznie pembrolizumabu; wymieniono również niwolumab, kamrelizumab i sintilimab); ponadto immunoterapia w analizowanej kohorcie była stosowana w ramach terapii konwersyjnej - w przypadku uzyskania

Liu T, Bai Y, Lin X, Li W, Wang J, Zhang X, Pan H, Bai C, Bai L, Cheng Y, Zhang J, Zhong H, Ba Y, Hu W, Xu R, Guo W, Qin S, Yang N, Lu J, Shitara K, Lei M, Li M, Bao N, Chen T, Shen L. First-line nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy in patients with advanced gastric, gastroesophageal junction and esophageal adenocarcinoma: CheckMate 649 Chinese subgroup analysis. *Int J Cancer* 2023; 152(4):749-760. DOI:10.1002/ijc.34296

Ma Y, Wang Z, Qiu C, Xiao M, Wu S, Han K, Xu H, Wang H. Nomogram based on CT imaging and clinical data to predict the efficacy of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy in advanced gastric cancer. *Front Immunol* 2025; 16. DOI:10.3389/fimmu.2025.1504387

Moehler M, Xiao H, Blum SI, Elimova E, Cella D, Shitara K, Ajani JA, Janjigian YY, Garrido M, Shen L, Yamaguchi K, Liu T, Schenker M, Kowalyszyn R, Bragagnoli AC, Bruges R, Montesarchio V, Pazocid R, Hunter S, Davenport E, Wang J, Kondo K, Li M, Wyrwicz L. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023; 41(35):5388-5399. DOI:10.1200/JCO.23.00170

Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtress B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6):717-726. DOI:10.1016/S1470-2045(16)00175-3

Okui J, Nagashima K, Matsuda S, Sato Y, Kawakubo H, Takeuchi M, Hirata K, Tsugaru K, Yamamoto S, Nomura M, Tsushima T, Takeuchi H, Kato K, Kitagawa Y. Investigating the Synergistic Effects of Pembrolizumab and Chemotherapy in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastric Cancer* 2025; 25(3):455-465. DOI:10.5230/jgc.2025.25.e33

Qin S, Bai Y, Li J, Pan H, Luo S, Qu Y, Ye F, Yang L, Liu T, Li W, Chen X, Yang J, Ying J, Lin X, Zhao L, Liang X, Mao Y, Guo R, Zuo Y, Bordia S, Li S. First-

odpowiedniej regresji guza po immunoterapii przeprowadzono leczenie chirurgiczne.

Niewłaściwa populacja - publikacja z RCT CheckMate-649 poświęcona analizie wyników w subpopulacji wyłącznie chińskich pacjentów; do analizy własnej włączono wyniki uzyskane w populacji ITT, nieselekcjonowanej wg regionu geograficznego ani rasy, efektywność ocenianej terapii w populacji azjatyckiej, z uwagi na ograniczone przełożenie na populację polskich pacjentów, nie jest przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego.

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, mające na celu opracowanie nomogramu umożliwiającego trafne przewidywanie wyników leczenia I linii zaawansowanego raka żołądka immunoterapią anty-PD-1 w skojarzeniu z CTH; w ramach immunoterapii poza pembrolizumabem stosowano kamrelizumab, sintilimab, niwolumab i tislelizumab.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja z badania CheckMate-649, włączonego do porównania pośredniego, prezentująca wyniki eksploracyjnej analizy punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs); z uwagi na brak danych dla analizowanych w tej pracy punktów końcowych w populacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5 w badaniach z randomizacją porównujących PEMBRO+CTH vs PBO+CTH nie było możliwości wykorzystania zawartych w niej wyników w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Niewłaściwa populacja - badanie kliniczne fazy Ib, publikacja prezentuje wyniki pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; do badania kwalifikowano pacjentów ze wspomnianym rozpoznaniem bez względu na liczbę wcześniejszych linii leczenia; pacjenci, u których nie leczono jeszcze choroby zaawansowanej stanowili tylko 15% próby.

Niewłaściwy typ badania - wtórna analiza, wykorzystująca dane indywidualnych pacjentów, zrekonstruowane na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia z niesystematycznie zidentyfikowanych badań z randomizacją, do oceny potencjalnego efektu synergii pomiędzy pembrolizumabem a CTH w przypadku stosowania leczenia skojarzonego w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka; wykorzystano dane z badań KEYNOTE-061, KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859; publikacja nie zawierała dodatkowych danych pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do analizy własnej.

Niewłaściwa populacja - publikacja z RCT Keynote-859 poświęcona analizie wyników w subpopulacji wyłącznie chińskich pacjentów; do analizy własnej włączono wyniki

Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for HER2-Negative Advanced Gastric Cancer: China Subgroup Analysis of the Randomized Phase 3 KEYNOTE-859 Study. *Adv Ther* 2025; 42(4):1892-1906. DOI:10.1007/s12325-024-03069-4

Qu Z, Wang Q, Wang H, Jiao Y, Li M, Wei W, Lei Y, Zhao Z, Zhang T, Zhang Y, Gu K. The Effect of Inflammatory Markers on the Survival of Advanced Gastric Cancer Patients Who Underwent Anti-Programmed Death 1 Therapy. *Front Oncol* 2022; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.783197

Satake H, Lee KW, Chung HC, Lee J, Yamaguchi K, Chen JS, Yoshikawa T, Amagai K, Yeh KH, Goto M, Chao Y, Lam KO, Han SR, Shiratori S, Shah S, Shitara K. Pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy versus standard of care chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Asian subgroup analysis of KEYNOTE-062. *Jpn J Clin Oncol* 2023; 53(3):221-229.

DOI:10.1093/jjco/hyac188

Shitara K, Janjigian YY, Ajani J, Moehler M, Yao J, Wang X, Chhibber A, Pandya D, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yañez P, Kowalyszyn R, Karamouzis M, Zander T, Feeney K, Elimova E, Doshi P, Li M, Lei M. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastroesophageal cancer: exploratory biomarker analyses of a randomized phase 3 trial. *Nat Med* 2025; 31(5):1519-1530. DOI:10.1038/s41591-025-03575-0

Stanek L, Gurlich R, Musil Z, Havluj L, Whitley A. Monitoring EBV infection, MSI, PDL-1 expression, Her-2/neu amplification as a biomarker for PD-1 inhibition in gastric cancer. *Bratisl Lek Listy* 2022; 123(2):83-86. DOI:10.4149/BLL_2022_013

Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ, Fuchs CS, Shitara K, Janjigian YY, Qin S, Larson TG, Shankaran V, Stein S, Norquist JM, Kher U, Shah S, Alsina M. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. *ESMO Open* 2021; 6(4):100189.

DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100189

uzyskane w populacji ITT, nieselekcjonowanej wg regionu geograficznego ani rasy, efektywność ocenianej terapii w populacji azjatyckiej, z uwagi na ograniczone przełożenie na populację polskich pacjentów, nie jest przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego.

Niewłaściwa interwencja - retrospektywne badanie, oceniające znaczenie predykcyjne wybranych markerów stanu zapalnego w odniesieniu do przeżycia pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka poddanych immunoterapii inhibitorem PD-1; do badania włączono zarówno pacjentów leczonych w I, jak i w późniejszych liniach leczenia choroby zaawansowanej, a zastosowane inhibitory PD-1 obejmowały, poza pembrolizumabem, także kamrelizumab, sintilimab, toripalimab i niwolumab; dodatkowo 6,6% kohorty stanowili pacjenci z rakiem HER2-dodatnim.

Niewłaściwa populacja - publikacja z RCT Keynote-062 poświęcona analizie wyników w subpopulacji wyłącznie azjatyckich pacjentów; do analizy własnej włączono wyniki uzyskane w populacji ITT, nieselekcjonowanej wg regionu geograficznego ani rasy, efektywność ocenianej terapii w populacji azjatyckiej, z uwagi na ograniczone przełożenie na populację polskich pacjentów, nie jest przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego.

Brak poszukiwanych wyników - publikacja z badania Check-Mate-649, włączonego do porównania pośredniego, prezentująca wyniki eksploracyjnej analizy biomarkerów, uzyskane w dwóch wąskich subpopulacjach chorych - pacjentów, u których dostępne były wyniki sekwencjonowania całego eksomu (43% populacji ITT) oraz pacjentów, w przypadku których dostępne były wyniki sekwencjonowania RNA guza nowotworowego (51% populacji ITT); praca nie zawierała wyników, które mogłyby być wykorzystane w porównaniu pośrednim.

Niewłaściwa interwencja - retrospektywne badanie, którego celem była identyfikacja biomarkerów o potencjalnej użyteczności w selekcji pacjentów z rakiem żołądka, którzy mogliby odnieść korzyść z leczenia immunoterapią anty-PD-1; w badaniu nie opisano terapii, jaką zastosowano w analizowanej kohorcie chorych.

Niewłaściwa interwencja - publikacja z 3-ramiennego badania z randomizacją KEYNOTE-062, włączonego do analizy własnej, jednak prezentująca wyłącznie ocenę interwencji niezgodnej ze zdefiniowaną - pembrolizumabu w monoterapii, w porównaniu z chemioterapią (brak porównania pembrolizumab+CTH vs CTH).

Wainberg ZA, Fuchs CS, Tabernero J, Shitara K, Muro K, Van Cutsem E, Bang YJ, Chung HC, Yamaguchi K, Varga E, Chen JS, Hochhauser D, Thuss-Patience P, Al-Batran SE, Garrido M, Kher U, Shih CS, Shah S, Bhagia P, Chao J. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score ≥ 10 . *Clin Cancer Res* 2021; 27(7):1923-1931. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2980

Wei C, Sun H, Liu S, Hu J, Cao B. A nomogram for predicting survival based on hemoglobin A1c and circulating tumor cells in advanced gastric cancer patients receiving immunotherapy. *Int Immunopharmacol* 2024; 142. DOI:10.1016/j.intimp.2024.113239

Wu C, Qiu Y, Zhang R, Li X, Liang H, Wang M, Li F, Zhu M, Ye G, Liu H, Li G, Zhao L. Association of peripheral basophils with tumor M2 macrophage infiltration and outcomes of the anti-PD-1 inhibitor plus chemotherapy combination in advanced gastric cancer. *J Transl Med* 2022; 20(1). DOI:10.1186/s12967-022-03598-y

Xu Q, Yi D, Jia C, Kong F, Jia Y. Immunotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer: a real-world retrospective study. *Front Immunol* 2024; 15. DOI:10.3389/fimmu.2024.1463017

Yamaguchi K, Minashi K, Sakai D, Nishina T, Omuro Y, Tsuda M, Iwagami S, Kawakami H, Esaki T, Sugimoto N, Oshima T, Kato K, Amagai K, Hosaka H, Komine K, Yasui H, Negoro Y, Ishido K, Tsushima T, Han S, Shiratori S, Takami T, Shitara K. Phase IIb study of pembrolizumab combined with S-1 + oxaliplatin or S-1 + cisplatin as first-line chemotherapy for gastric cancer. *Cancer Sci* 2022; 113(8):2814-2827. DOI:10.1111/cas.15462

Yasui H, Aizawa M, Yamaguchi K, Kawazoe A, Hara H, Tsuda M, Shoji H, Sugimoto N, Shibata N, Amagai K, Choda Y, Iwagami S, Esaki T, Kadowaki S, Shiratori S, Han S, Bordia S, Shitara K. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for

Niewłaściwa interwencja - publikacja uwzględniająca wyniki 3-ramiennego badania z randomizacją KEYNOTE-062, włączono do analizy własnej, jednak prezentująca wyłącznie ocenę interwencji niezgodnej ze zdefiniowaną - pembrolizumabu w monoterapii, w porównaniu z chemioterapią (brak porównania pembrolizumab+CTH vs CTH).

Niewłaściwa populacja - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu identyfikacji czynników umożliwiających predykcję korzyści z leczenia inhibitorami PD-1 pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka; do badania kwalifikowano zarówno pacjentów leczonych w I, jak i w dalszych liniach terapii; ponadto pacjenci w ramach immunoterapii otrzymywali zróżnicowane inhibitory PD-1: niwolumab, pembrolizumab, sintilimab, kamrelizumab, toripalimab lub bispecyficzne przeciwciała kadonilimab.

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, w którym retrospektywnej ocenie poddano potencjalny związek pomiędzy bazofilami we krwi obwodowej a wynikami klinicznymi u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka poddanych leczeniu inhibitorem PD-1 w skojarzeniu z immunoterapią; u pacjentów włączonych do badania stosowano zróżnicowane inhibitory PD-1 - poza pembrolizumabem wymieniono niwolumab, sintilimab, kamrelizumab i toripalimab.

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, w którym dokonano retrospektywnej oceny immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego, stosowanej w połączeniu z CTH, w porównaniu z samą CTH, w I linii leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego; u pacjentów włączonych do badania stosowano zróżnicowane inhibitory PD-1: niwolumab, sintilimab, tislelizumab lub kamrelizumab; u żadnego chorego nie zastosowano pembrolizumabu.

Niewłaściwa interwencja - badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, fazy IIb, oceniające, w ramach kohort 1 i 2, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia japońskich pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego - KEYNOTE-659; zastosowany w ramach ocenianej interwencji schemat chemioterapii SOX (S-1 + oksaliplatyna - kohorta 1; S-1 + cisplatin - kohorta 2) nie jest refundowany w Polsce (zawiera trójskładnikowy lek S-1, zawierający pochodną fluoropirymidyny - tegafur, który nie jest w Polsce objęty refundacją).

Niewłaściwa populacja - dodatkowa publikacja badania KEYNOTE-859, prezentująca wyniki analizy w subpopulacji pacjentów japońskiej; do analizy własnej włączono wyniki uzyskane w populacji ITT, nieselekcjonowanej wg regionu geograficznego ani rasy, efektywność ocenianej terapii w

participants in Japan with gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: subgroup analysis of the phase 3 KEYNOTE-859 study. *Int J Clin Oncol* 2025. DOI:10.1007/s10147-025-02847-6

Zhang T, Lv H, Li J, Zhang S, Zhang J, Wang S, Wang Y, Guo Z. The impact of immune-related adverse events on the outcome of advanced gastric cancer patients with immune checkpoint inhibitor treatment. *Front Immunol* 2024; 15. DOI:10.3389/fimmu.2024.1503316

Zhou W, Cai Z-Z, Fan Z, Zheng X, Chen Y-T. PD-L1 expression predicts the efficacy of PD-1 blockade plus chemotherapy versus chemotherapy alone in treatment-naïve advanced or metastatic gastric cancer: a pooled analysis of reconstructed individual patient-level data from two randomized trials. *Front Cell Dev Biol* 2025; 13. DOI:10.3389/fcell.2025.1636288

populacji azjatyckiej, z uwagi na ograniczone przełożenie na populację polskich pacjentów, nie jest przedmiotem analizowanego problemu decyzyjnego.

Niewłaściwa interwencja - badanie obserwacyjne, w którym analizie poddano potencjalny związek pomiędzy częstością występowania immunozależnych zdarzeń niepożądanych a skutecznością immunoterapii anty-PD-1 u pacjentów zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego; u pacjentów włączonych do badania immunoterapię stosowano w skojarzeniu z CTH lub jako monoterapię; ponadto pacjenci byli leczeni różnymi inhibitorami PD-1 - sintilimabem, tislelizumabem, kamrelizumabem, pembrolizumabem, niwolumabem, toripalimabem lub serplulimabem.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza wtórna, w ramach której oceniano wpływ terapii skojarzonej inhibitorem PD-L1/PD-1 z chemioterapią na przeżycie pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, przy wykorzystaniu krzywych przeżycia zrekonstruowanych w oparciu o wyniki wcześniej opublikowanych badań RCT, ocenie poddano badania dotyczące PEMBRO+CTH (*KEYNOTE-859*, *KEYNOTE-062*), NIVO+CTH (*CheckMate 649*, *ATTRACTION-4*) i innych interwencji; publikacja nie zawierała dodatkowych danych pierwotnych z włączonych badań, spełniających kryteria włączenia do analizy własnej.

16.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Opisane szczegółowo (wyniki w podgrupie CPS ≥ 1 na podstawie metaanaliz)

Cai 2025	Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J. Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2024; 193:104216. DOI:10.1016/j.critrevonc.2023.104216
Deng 2025	Deng N, Yan Z, Wang S, Song M, Hu H. Utilization of Immune Checkpoint Inhibitors in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Advanced Metastatic, or Unresectable Gastric Cancer Under All Combined Positive Score Grading: Evaluation of Efficacy Based on Individual Patient Data Reconstruction and Secondary Analyses. <i>Clin Ther</i> 2025; 47(2):148-157. DOI:10.1016/j.clinthera.2024.11.014
Guo 2022	Guo X, Yang B, He L, Sun Y, Song Y, Qu X. PD-1 inhibitors plus oxaliplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatments for advanced gastric cancer: A network meta-analysis. <i>Front Immunol</i> 2022; 13:905651. DOI:10.3389/fimmu.2022.905651
Mansoor 2025	Mansoor H, Gohar M, Attaria A, Karim FF, Naeem U, Khan M, Iqbal J. Evaluating comparative effectiveness of pembrolizumab-based therapy versus chemotherapy in treatment of gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Exp Med</i> 2025; 25(1):98. DOI:10.1007/s10238-025-01610-5
Zhang 2025	Zhang W, Guo K, Zheng S. Immunotherapy Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis Based on Specific PD-L1 CPS. <i>Curr Oncol</i> 2025; 32(2). DOI:10.3390/curroncol32020112

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zhang 2025a Zhang Y, Peng W, Yang W, Zhang W, Fan Y. Efficacy and safety of programmed cell death protein-1 inhibitor for first-line therapy of advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a network meta-analysis. *Front Immunol* 2025; 16:1500954. DOI:10.3389/fimmu.2025.1500954

Tylko wspomniane (wyniki w podgrupie CPS ≥ 1 z pojedynczych badań)

Beshr 2024 Beshr MS, Beshr IA, Al Hayek M, Alfaqaih SM, Abuajamieh M, Basheer E, Wali AK, Ekreer M, Chenfouh I, Khashan A, Hassan ET, Elnaami SM, Elhadi M. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Combination With Chemo or as Monotherapy vs. Chemotherapy Alone in Advanced, Unresectable HER2-Negative Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. *Clin Oncol* 2024; 36(12):797-808. DOI:10.1016/j.clon.2024.09.007

Chang 2022 Chang X, Ge X, Zhang Y, Xue X. The current management and biomarkers of immunotherapy in advanced gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(21):e29304. DOI:10.1097/MD.00000000000029304

da Silva 2021 da Silva LL, Aguiar PN Jr, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, de Lima Lopes G. Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. *Cancers (Basel)* 2021; 13(11). DOI:10.3390/cancers13112614

Fan 2023 Fan L, Lu N, Zhang L, Zhang J, Li J, Cui M, Zhang M. First-line treatment options for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer patients with PD-L1-positive: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg* 2023; 85(6):2875-2883. DOI:10.1097/MS9.0000000000000765

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

Kamposioras 2021 Kamposioras K, Ntellas P, Nikolaou M, Germetaki T, Gazouli I, Dadouli K, Zarkavelis G, Amylidi A-L, Tolia M, Mauri D. Immunotherapy Efficacy in the Initial Lines of Treatment in Advanced Upper Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review of the Literature. *JNCI Cancer Spectr* 2021; 5(6). DOI:10.1093/jncics/pkab088

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

Li 2024 Li J, Hu X, Zhang S. Efficacy and side effects of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2024; 28(2):371. DOI:10.3892/ol.2024.14504

Liu 2022 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

Liu 2023 Liu B-W, Shang Q-X, Yang Y-S, Chen L-Q. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1077675

Noori 2022 Noori M, Mahjoubfar A, Azizi S, Fayyaz F, Rezaei N. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric and

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- esophageal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 113. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109317
- Piao 2025** Piao H, Wenping L, Chengde L, Haoming L, Xiaohan Z, Yingdi L, Xuezheng Z, Shumei M. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2025; 81(8):1129-1139. DOI:10.1007/s00228-025-03861-3
- Pu 2025** Pu W, Li S, Zhang J, Huang J, Li J, Jiang Y, Xu Z, Yi F, Lan Y, Xiao Q, Chen W, Jin J. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable, locally advanced, HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2025; 16. DOI:10.3389/fimmu.2025.1566939
- Shaibu 2024** Shaibu Z, Yang F, Ting L, Dzidula L, Yusuf AE, Chen Z-H, Zhu W. Comparative efficacy of programmed death ligand 1 inhibition and chemotherapy in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with combined positive score – a meta-analysis. *Wspolczesna Onkol* 2024; 28(3):183-190. DOI:10.5114/wo.2024.144107
- Theophilus 2024** Theophilus A, Wang Y, Da W, Xu Y, Li Q, Chen Z, Ma J, Shaibu Z. Exploring program death-1 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 safety in gastric cancer clinical trials: A meta-analysis. *Qatar Med J* 2024; 2024(3). DOI:10.5339/qmj.2024.31
- Wan 2024** 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 2024** 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
- Yue 2024** Yue Y, Wang Q, Wei M, Ding F, Li J, Zheng B. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy for the treatment of metastatic cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 2024; 103(50):e40826. DOI:10.1097/MD.00000000000040826
- Zhang 2024** Zhang L, Huang L, Liu Z, Ling T. Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2024; 23. DOI:10.1177/15330338241273286
- Zhang 2024a** Zhang X-M, Yang T, Xu Y-Y, Li B-Z, Shen W, Hu W-Q, Yan C-W, Zong L. Effectiveness and tolerability of programmed cell death protein-1 inhibitor + chemotherapy compared to chemotherapy for upper gastrointestinal tract cancers. *World J Gastrointest Oncology* 2024; 16(4):1613-1625. DOI:10.4251/wjgo.v16.i4.1613

16.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Agrawal NY, Thawani R, Edmondson CP, Chen EY. Estimating the Time Toxicity of Contemporary Systemic Treatment Regimens for Advanced Esophageal and Gastric Cancers. <i>Cancers</i> 2023; 15(23). DOI:10.3390/cancers15235677 2. Alotaibi F, Alshammari K, Alotaibi BA, Alsaab H. Destabilizing the genome as a therapeutic strategy to enhance response to | <p>Niewłaściwa metodyka - niesystematyczny przegląd badań, przeprowadzony wyłącznie na podstawie wyszukiwania w rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov.</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy o bardzo szerokim zakresie tematycznym,</p> |
|--|--|

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

immune checkpoint blockade: a systematic review of clinical trials evidence from solid and hematological tumors. *Front Pharmacol* 2023; 14. DOI:10.3389/fphar.2023.1280591

3. 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
4. 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
5. de Souza ALPB. Finding the hot spot: Identifying immune sensitive gastrointestinal tumors. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020; 5. DOI:10.21037/tgh.2019.12.11
6. Delgado-Ramos GM, Fitzsimons J, Dhanarajan A. A narrative review of the evolving landscape of the management of metastatic gastric cancer: the role of targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2023; 14(6):2600-2616. DOI:10.21037/jgo-23-464
7. Désilets A, Elkhouri 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
8. Fitzsimmons TS, Singh N, Walker TDJ, Newton C, Evans DGR, Crosbie EJ, Ryan NAI. Immune checkpoint inhibitors efficacy across solid cancers and the utility of PD-L1 as a biomarker of response: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10:1192762. DOI:10.3389/fmed.2023.1192762
9. Gong H, Su Y, Zhao L, Ma L, Zhang L, Hou L, Li T, Niu S, Zhang H, Li C, Jin X, Ge L, Leng G, Liu Y. Efficacy and safety of targeted drugs in advanced or metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2022; 47(4):493-506. DOI:10.1111/jcpt.13570

mający na celu opis, w jaki destabilizacja genomu może indukować aktywację układu odpornościowego u pacjentów z nowotworami złośliwymi; w ramach omawianej pracy dokonano przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego w skojarzeniu z chemo- lub radioterapią; w wyniku przeglądu wskazano między innymi 2 RCTs przeprowadzone u wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego: KEYNOTE-062 i CheckMate-649; ze wspomnianych badań pierwotnych (z których oba zostały włączone do analizy własnej) ekstrahowano tylko ogólne wnioski końcowe, bez danych liczbowych; wnioski z przeglądu były bardzo ogólne i nie dotyczyły bezpośrednio efektywności klinicznej ocenianej interwencji w poszukiwanej populacji.

Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny mający na celu ustalenie optymalnej sekwencji leczenia pacjentów z zaawansowanym, przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, na podstawie badań oceniających różne terapie stosowane w pierwszej, drugiej albo trzeciej linii leczenia; w analizie nie uwzględniono żadnego badania, oceniającego poszukiwaną interwencję, tj. pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią pochodną fluoropirymidyny i platyny stosowane u wcześniej nieleczonych chorych z aGC/GEJC.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat stosowania immunoterapii u starszych pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka i przełyku; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1

Niewłaściwa metodyka - przegląd badań klinicznych, mający na celu identyfikację biomarkerów skuteczności immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych w leczeniu złośliwych nowotworów żołądka i jelit, niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego, ze względu na przeszukanie tylko jednej bazy bibliografii medycznej (wyłącznie PubMed).

Niewłaściwa metodyka - narracyjny przegląd badań klinicznych, opisujący rolę terapii celowanych w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka (z uwzględnieniem inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego), niespełniający kryteriów przeglądu systematycznego, ze względu na przeszukanie tylko jednej bazy bibliografii medycznej (wyłącznie PubMed).

Niewłaściwa metodyka - niesystematyczny przegląd badań oceniających terapie I linii chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka i połączenia żołądkowo-jelitowego; nie podano informacji o przeszukanych bazach danych, strategii ani wynikach wyszukiwania.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności ICIs wśród pacjentów z guzami litymi; autorzy nie zdefiniowali, które z prezentowanych wyników z badania KEYNOTE-062 dotyczą oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1

Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo terapii celowanych (w tym immunoterapii anty-PD-1) w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego; do sieci włączano badania, w których oceniane terapie stosowano w różnych liniach leczenia, bez względu na stan receptora HER-2, ponadto leczenie określone jako "pembrolizumab" mogło stanowić zarówno monoterapię, jak i leczenie

10. Gu L, Huang T, Qiu S, Hong J, Fu R, Ni C, Dai S, Chen P, He N. Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced gastroesophageal cancer: An updated meta-analysis based on randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2022; 13. DOI:10.3389/fphar.2022.1009254
11. Han X, Xu J, Cui M, Yun Z, Zhao H, Tian S, Mi S, Hou L. Haematological toxicities with immune checkpoint inhibitors in digestive system tumors: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Med* 2025; 25(1):157. DOI:10.1007/s10238-025-01688-x
12. Hirose T, Yamamoto S, Kato K. Pembrolizumab for first-line treatment of advanced unresectable or metastatic esophageal or gastroesophageal junction cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2023; 16:17562848221148250. DOI:10.1177/17562848221148250
13. Ji X, Wang G, Pan D, Xu S, Lei X. Efficacy and safety of pembrolizumab in advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2025; 25(1):173. DOI:10.1186/s12876-025-03754-w
14. Karim F, Amin A, Liu M, Vishnuvardhan N, Amin S, Shabbir R, Swed B, Khan U. Role of Checkpoint Inhibitors in the Management of Gastroesophageal Cancers. *Cancers* 2023; 15(16). DOI:10.3390/cancers15164099
15. Kasherman L, Siu DHW, Lee KWC, Lord S, Marschner I, Lewis CR, Friedlander M, Lee CK. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in older adults with advanced stage cancers: A meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2020; 11(3):508-514. DOI:10.1016/j.jgo.2019.05.013
16. 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
17. Kundel Y, Sternschuss M, Moore A, Perl G, Brenner B, Goldvaser H. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma by patient subgroups: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2020; 9(20):7613-7625. DOI:10.1002/cam4.3417
18. Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Fossey-Diaz V, Culine S. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients Aged ≥ 75 Years with Advanced Cancer in First- and Second-Line Settings: A Meta-

skojarzone pembrolizumabem z CTH (nie wyodrębniono PEMBRO+CTH jako osobnej interwencji).

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; autorzy nie zdefiniowali, które z prezentowanych wyników z badania KEYNOTE-062 dotyczą oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat bezpieczeństwa stosowania ICLs w nowotworach układu pokarmowego; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1

Niewłaściwa metodyka i populacja - niesystematyczny przegląd badań klinicznych, oceniających leczenie I linii z udziałem pembrolizumabu w leczeniu chorych z rozpoznaniem zaawansowanego lub przerzutowego raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat pembrolizumabu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1

Niewłaściwa metodyka - przegląd narracyjny na temat roli inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego w leczeniu raka żołądka i przełyku; autorzy pracy zadeklarowali przeprowadzenie przeglądu systematycznego, niemniej przeszukano tylko jedną bazę bibliografii medycznej (PubMed), ponadto nie przedstawiono strategii/słów kluczowych i wyników wyszukiwania.

Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny korzyści z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego w populacji starszych pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego w zaawansowanym stadium; do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego (prawdopodobnie żadne takie badanie nie było jeszcze opublikowane w dniu ostatniego wyszukiwania do analizowanej pracy, tj. 23.07.2018 r.).

Niewłaściwa metodyka i populacja - narracyjny przegląd badań oceniających efekty stosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego u pacjentów z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, nowotworami żołądka, przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego; nie podano przeszukanych baz bibliograficznych, zastosowanej strategii ani wyników przeprowadzonego wyszukiwania; opisane badania zostały przeprowadzone w populacji pacjentów wcześniej leczonych.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności ICLs wśród pacjentów z przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1

Niewłaściwa populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający przeżycie całkowite u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, z rozpoznaniem zaawansowanego nowotworu złośliwego, leczonych

- Analysis. Drugs Aging 2020; 37(10):747-754. DOI:10.1007/s40266-020-00788-5
19. 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
20. Madan A, Uronis HE, Strickler JH. A narrative review of the evolving role of immunotherapy in the management of esophageal and gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13(4):2007-2019. DOI:10.21037/jgo-22-55
21. Mansour R, Shreba A, Khaddour K, Georgeos M, Alshehbi Z. Therapeutic Indications of Pembrolizumab in Eight Common Cancers: Current Evidence and Future Directions. *Cancer Rep (Hoboken)* 2025; 8(7):e70234. DOI:10.1002/cnr2.70234
22. Marilina S, Adriana M, Anna S, Roberto A-D, Nicolás M, Jesús QM, Javier B, Carolina R, Josefina S, Gerardo RG, Ivan S, Gerard U, Xavier BC. Comparative analysis of systemic oncological treatments and best supportive care for advanced gastroesophageal cancer: A comprehensive scoping review and evidence map. *J Evid-Based Med* 2023; 16(2):216-236. DOI:10.1111/jebm.12539
23. 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
24. Mohamed A, Salman B, Shaikh AJ. Evaluating the clinical benefit of pembrolizumab as a first-line agent in advanced solid tumors: A comprehensive review. *J Oncol Pharm Pract* 2025; 31(4):616-626. DOI:10.1177/10781552241252100
25. Naher SK, Mercieca-Bebber R, Siu D, Stockler MR, Kiely BE, Grimison P. Estimating survival scenarios in advanced or metastatic gastric and oesophageal adenocarcinoma: a systematic review of randomized-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2024; 40(8):1357-1367. DOI:10.1080/03007995.2024.2376129
26. Pan S, Li K, Huang B, Huang J, Xu H, Zhu Z. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 2021; 9(4):290. DOI:10.21037/atm-20-6639
27. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, Petrelli F. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021; 6(1). DOI:10.1016/j.esmoop.2020.100036
28. 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
- w I lub II linii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego; do przeglądu nie zakwalifikowano żadnego badania oceniającego leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym, rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-jelitowego (wyszukiwanie przeprowadzono w styczniu 2020 roku).
- Niewłaściwa metodyka - niesystematyczny przegląd badań, przeprowadzony na podstawie wyszukiwania w tylko jednej bazie bibliografii medycznej (PubMed).
- Niewłaściwa metodyka - narracyjny przegląd badań, oparty na wyszukiwaniu w tylko jednej bazie bibliografii medycznej (PubMed).
- Niewłaściwa metodyka - niesystematyczny przegląd badań na temat wskazań do stosowania pembrolizumabu w leczeniu ośmiu często występujących nowotworów złośliwych; nie opisano metody wyszukiwania publikacji (baz bibliograficznych, strategii wyszukiwania/słów kluczowych, wyników selekcji).
- Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny badań klinicznych, w których dokonano porównania leczenia systemowego, stosowanego u chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC); kryteriów włączenia do tego przeglądu nie spełniło żadne badanie oceniające terapię z udziałem pembrolizumabu.
- Niewłaściwa metodyka - niesystematyczny przegląd danych literaturowych na temat terapii celowanych dostępnych w leczeniu nowotworów żołądka i jelit; nie opisano metody wyszukiwania publikacji (baz bibliograficznych, strategii wyszukiwania/słów kluczowych, wyników selekcji).
- Niewłaściwa metodyka - przegląd badań klinicznych, opracowany w celu oceny wartości klinicznej pembrolizumabu w terapiach I linii zaawansowanych guzów litych; autorzy pracy identyfikowali badania rejestracyjne leku Keytruda na podstawie danych w serwisie internetowym Amerykańskiej Agencji Leków i Żywności (FDA) oraz rejestrze badań klinicznych; nie przeprowadzono wyszukiwania w bazach bibliograficznych, praca nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego.
- Niewłaściwa interwencja - przegląd systematyczny, przeprowadzony w celu oceny przeżycia całkowitego pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub przełyku; przeprowadzone analizy dotyczyły różnych rodzajów terapii, w tym leczenia I linii CTH w skojarzeniu z immunoterapią ogółem; nie wyodrębniono danych liczbowych ani wyników odnoszących się do pembrolizumabu w skojarzeniu z CTH.
- Niewłaściwa populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający efektywność kliniczną immunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w dalszych liniach leczenia; wykluczano badania, w których oceniano zastosowanie immunoterapii w I linii.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat oceny zdolności predykcyjnych niestabilności mikrosatelitarnej blokady PD-1; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 .
- Niewłaściwa metodyka - przegląd badań klinicznych bez metaanalizy, mający na celu przedstawienie postępu w rozwoju terapii opartych na mechanizmach odporności; autorzy zadeklarowali wykonanie przeglądu systematycznego, jednak wyszukiwanie było ograniczone do jednej bazy bibliografii medycznej (PubMed).

29. Wang Y, Xie T, Xiang S, Liu C, Cheng S, Zhang B, Zhang Y, Feng Y, Wang Y, Yu D, Gao H, Gao E, Shen L, Peng Z. Comparison of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of advanced gastric cancer patients with low PD-L1 expression: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2025; 17. DOI:10.1177/17588359251336627
 30. Yang J, Luo W, Ma X, Cui Y, Xie J, Pan C, Chen Z, Yang S. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Gastric Cancer and Gastroesophageal Junction Cancer. *Chemotherapy* 2025; 70(1):37-52. DOI:10.1159/000540071
 31. Yang L, Dong X-Z, Xing X-X, Cui X-H, Li L, Zhang L. Efficacy and safety of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in treatment of advanced gastric cancer or gastroesophageal junction cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Oncology* 2020; 12(11):1346-1363. DOI:10.4251/wjgo.v12.i11.1346
 32. Zheng Z, Guo Y, Zou C-P. Oncological outcomes of addition of anti-PD1/PD-L1 to chemotherapy in the therapy of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2020; 99(7). DOI:10.1097/MD.00000000000018332
- Nieodpowiednia populacja - celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności immunochemioterapii z samą chemioterapią w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i niską ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej; ocenie poddano jedno badanie analizujące pembrolizumab z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego/przerzutowego GC/GEJC - KEYNOTE-859, w którym skupiono się na ocenie pacjentów z CPS < 1 lub CPS < 5 - tak zdefiniowane grupy pacjentów nie stanowią przedmiotu oceny w analizie własnej.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności pembrolizumabu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 w populacji ogólnej, tylko wśród Azjatów
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności pembrolizumabu wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; nie odnaleziono informacji na temat oceny skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1
- Niewłaściwa populacja - przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny wyników onkologicznych uzyskiwanych w wyniku dodania inhibitora PD-1 lub PD-L1 do chemioterapii u chorych za zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; do przeglądu włączano badania przeprowadzone wyłącznie w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (niewłaściwa linia leczenia).

16.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 26 sierpnia 2025 roku.

Tabela 112. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[all]	12 574
2	chemotherapy[all]	4 253 999
3	#1 AND #2	8 966
4	((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]	202 747
5	advanced[all] OR metastatic[all]	3 141 762
6	#4 AND #5	46 078
7	#3 AND #6	297
8	"nivolumab"[all] OR "nivolumab"[mh] OR "nivolumab"[nm]	12 462
9	#8 AND #2	8 884
10	#9 AND #6	0
11	randomized controlled trial[pt]	645 942
12	random allocation[mh]	108 750
13	random*[tiab]	1 667 050
14	controlled[tiab]	1 109 197
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2 435 390
16	#10 AND #15	74
17	#7 OR #16	359

Tabela 113. 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	52 328
2	'chemotherapy'/exp AND [embase]/lim	893 137
3	#1 AND #2	18 573
4	((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	293 788
5	(advanced OR metastatic) AND [embase]/lim	1 615 488

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
6	#4 AND #5	58 810
7	#3 AND #6	932
8	('nivolumab'/exp OR nivolumab) AND [embase]/lim	50 087
9	#2 AND #8	16 100
10	#6 AND #9	1 067
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	748 379
12	randomization:de AND [embase]/lim	84 476
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 887 599
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1 164 623
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2 550 510
16	#10 AND #15	200
17	#7 OR #16	1 039

Tabela 114. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	pembrolizumab	4 066
2	chemotherapy	107 212
3	#1 AND #2	2 249
4	((gastric OR [mh "stomach"] OR "esophagogastric junction" OR [mh "esophagogastric junction"] OR "gastroesophageal junction") AND (cancer OR [mh "neoplasm"])) OR [mh "stomach neoplasms"]	12 099
5	advanced OR metastatic	110 639
6	#4 AND #5	4 836
7	#3 AND #6	139
8	nivolumab OR [mh "nivolumab"]	3 591
9	#8 AND #2	1 647
10	#9 AND #6	156
11	#10 in Trials	152
12	#7 OR #11	278

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1

16.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.10.1 KEYNOTE-859

Tabela 115. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-859.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (207 ośrodków w 33 krajach, w tym w Polsce) ¹	Sponsor	Merck Sharp and Dohme
1 ośrodki zlokalizowane w Europie, Ameryce Południowej, Ameryce Północnej, Azji, Afryce, Australii i Oceanii.			
Okres obserwacji	Mediana follow-up ¹ :		
	31,0 miesiąca (IQR: 23,0-38,3), DCO 03.10.2022 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2023b), 41,6 miesiąca (IQR: 33,6; 48,9); DCO 22.08.2023 (Rha 2024), 54,8 miesiąca (IQR: 46,8; 62,1); DCO 27.09.2024 (Rha 2025).		
1 dane dotyczące populacji ITT, niewyselekcjonowanej pod względem ekspresji PD-L1.			
Oszacowanie wielkości próby	Zgodnie z ostatecznie zatwierdzonym protokołem ¹ zaplanowano włączenie 1579 pacjentów, w tym ok. 1235 pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 (78% populacji) i 551 pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 (35% populacji). Oszacowano, że w analizie końcowej:		
	- w populacji ITT badania wystąpi ok. 1358 zdarzeń OS, co pozwoli na uzyskanie mocy statystycznej wykrycia HR = 0,83 (PEMBRO+CTH vs PBO+CTH), przy poziomie istotności statystycznej α = 0,008 w teście jednostronnym, wynoszącej 84%; - w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 wystąpi ok. 1057 zdarzeń OS, co przy zakładanym α = 0,017 w teście jednostronnym, pozwoli uzyskać moc wykrycia HR = 0,81 równą 90%; - w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 wystąpi ok. 463 zdarzenia OS, co przy zakładanym α = 0,017 w teście jednostronnym, pozwoli uzyskać moc wykrycia HR = 0,73 równą 87%.		
	W protokole zaplanowano przeprowadzenie jednej analizy śródkresowej i analizy końcowej. Analiza interim miała zostać przeprowadzona po wystąpieniu ok. 403 zdarzeń OS w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 10 i upływie ok. 12 miesięcy od randomizacji ostatniego pacjenta włączonego do badania.		
	<u>Ostatecznie wszystkie predefiniowane protokołem założenia dotyczące każdej z przyjętych hipotez przewagi PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH zostały spełnione w analizie interim (EPAR Keytruda 2023)²</u>		
1 z uwzględnieniem 6 poprawek, data zatwierdzenia: 28.09.2022;			
2 leczenie PEMBRO+CTH związane było z istotną statystycznie poprawą OS, PFS wg BICR, i ORR wg BICR w populacjach z PD-L1 CPS ≥ 10, ≥ 1 i w populacji ITT, w porównaniu z PBO+CTH.			
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności klinicznej:</u> zgodnie z regułą ITT (ang. <i>Intention-to-Treat</i>); dotyczyło to zarówno w populacji ITT (nieselekcjonowanej względem stopnia ekspresji PD-L1), jak i w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 i CP S≥ 10		
	<u>Analiza bezpieczeństwa:</u> populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, zgodnie z rzeczywistością otrzymanym leczeniem (populacja APaT [ang. <i>All Patients as Treated</i>]).		
	W każdej z grup, krzywe przeżycia dla OS, PFS i DoR wyznaczono przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami w zakresie OS i PFS porównywano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. W oszacowaniu wartości hazardu względnego (HR) z odpowiadającymi 95% przedziałami ufności wykorzystano stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Cox'a. Natomiast,		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

różnice w odsetkach ORR pomiędzy grupami (wraz z 95% przedziałami ufności) porównywano za pomocą stratyfikowanej metody Miet-tinena i Nurminen. W analizach wykorzystano czynniki stratyfikacji zdefiniowane przez autorów, na etapie randomizacji (region geograficzny [Europa Zachodnia, Ameryka Płn. i Australia vs Azja vs reszta świata], status ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, określony jako wynik CPS [CPS <1 vs ≥1] oraz wybrany schemat chemioterapii [FP vs CAPOX]). Dodatkowo, dla wybranych punktów końcowych zaplanowano wykonanie analiz w podgrupach, wyróżnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie (wynik CPS) albo wybranych cech klinicznych lub demograficznych.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny; ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS ≥1² i CPS ≥10

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze [ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1]; ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS ≥1² i CPS ≥10
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), czyli odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią: odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR) [ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1] ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS ≥1² i CPS ≥10
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od pierwszej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze [ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1] ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS ≥1² i CPS ≥10

Punkty
końcowe

Ocena bezpieczeństwa

Eksploacyjne punkty końcowe:

- PROs (*Patient-Reported Outcomes*), ocena stanu zdrowia i jakości życia (HRQoL) za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 oraz EQ-5D-5L ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena badacza według kryteriów iRECIST] ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS ≥1² i CPS ≥10
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), ocena badacza według kryteriów iRECIST] ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS ≥1² i CPS ≥10

1 populacja szersza niż populacja docelowa, dane nieekstrahowane na potrzeby analizy własnej;

2 populacja w pełni zgodna z poszukiwaną, pod względem ekspresji PD-L1 w guzie.

Interwencja i komparatory

Interwencja:

- pembrolizumab [PEMBRO] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W
- chemioterapia (CTH) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza:
 - FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W
 - CAPOX: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m², w dniu 1; Q3W

Kontrola:

- placebo [PBO] (sól fizjologiczna) IV, w dniu 1, Q3W
- chemioterapia (CTH) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza:
 - FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W
 - CAPOX: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m², w dniu 1; Q3W

Czas trwania leczenia PEMBRO/PBO: Do potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza lub pacjenta o wycofaniu z badania, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub innych procedur badania¹ lub ukończenie

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

35 cykli (tj. ok. 2 lat leczenia). Pacjenci, którzy ukończyli 35 cykli PEMBRO lub uzyskali CR, ale doszło u nich do progresji choroby po przerwaniu leczenia, mogli rozpocząć drugi kurs PEMBRO, do 17 cykli łącznie.²

Czas trwania leczenia CTH Do potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza lub pacjenta o wycofaniu z badania, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub innych procedur badania¹ lub ukończenia maksymalnej liczby cykli. Podawanie pochodnej platyny mogło być zakończone po 6 cyklu (lub kontynuowane do maksymalnie 35 cykli), wg miejscowych standardów.

Nie dozwolono *crossover*.

Postępowanie w przypadku toksyczności:

- Pacjenci, którzy z powodu toksyczności przegrali przyjmowanie PEMBRO/placebo mogli kontynuować CTH
- Pacjenci, którzy z powodu toksyczności przegrali przyjmowanie 1 lub więcej leku stosowanego w ramach CTH mogli kontynuować przyjmowanie PEMBRO/placebo
- Podanie każdego kolejnego cyklu mogło być opóźnione tak, aby umożliwić ustąpienie objawów toksyczności
- Redukcja dawek PEMBRO/PBO nie była dozwolona; możliwe było wstrzymanie lub przerwanie ich podawania
- Reeskalacja dawki leku, którego dawka została uprzednio zmniejszona w powodu toksyczności nie był dozwolona
- Dopuszczono maksymalnie 3 modyfikacje dawki oksaliplatyny z powodu toksyczności i 2 w przypadku F-FU, kapecytabiny i cisplatyny; w protoko-*e* zawarto szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji dawek leków cytotoksycznych lub wstrzymania albo wycofania leczenia w odniesieniu do wybranych AEs
- W przypadku wystąpienia imAE związanego z PEMBRO, w zależności od nasilenia imAE, zaleconym postępowaniem było wstrzymanie lub wycofanie PEMBRO i podawanie kortykosteroidów (protokół zawierał szczegółowe zalecenia dotyczące poszczególnych imAEs)
- W przypadku wystąpienia AE związanego z wlewem PEMBRO w stopniach 2-4 wstrzymywano infuzję; w przypadku wystąpienia AE w stopniu 3-4 wstrzymywano także dalsze leczenie (w st. 2 – premedykacja lekiem antyhistaminowym)

Terapie towarzyszące:

Leczenie wspomagające:

- U pacjentów leczonych cisplatyną stosowano odpowiednie nawodnienie i leki przeciwwymiotne, w tym dozwolono podawanie steroidów. W odniesieniu do pozostałych chemioterapii - wg zaleceń charakterystyk produktów leczniczych lub miejscowych standardów.

Terapie niedozwolone:

- terapie wymienione w kryteriach wykluczenia pacjentów z badania
- inne systemowe terapie p/nowotworowe, chemioterapie i biologiczne
- inne immunoterapie
- inne chemioterapie
- leki eksperymentalne inne niż PEMBRO
- radioterapia (napromienianie pojedynczej zmiany w mózgu mogło być dopuszczone)
- żywe lub atenuowane szczepionki
- glukokortykosteroidy ogólnoustrojowe, stosowane w innym celu niż kontrola podejrzewanych imAEs
- u pacjentów leczonych 5-FU lub kapecytabiną: inhibitory enzymu DPD
- u pacjentów leczonych cisplatyną: fenytoina (nie rozpoczynać)

Wszystkie inne leki mogły być stosowane, jeżeli badacz uznał to za wskazane dla zachowania dobrostanu pacjenta, zgodnie z miejscowymi standardami opieki medycznej.

- 1 przyjęcie niedozwolonego leku (prowadzące do wycofania pacjenta z badania); wstrzymanie przyjmowania PEMBRO trwające powyżej 12 kolejnych tygodni; potwierdzony, dodatni wynik testu ciężowego z surowicy, nawracające nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) w stopniu 2;
- 2 wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby w trakcie drugiego kursu PEMBRO nie było liczone jako zdarzenie w ocenie jakiegokolwiek punktu końcowego w zaplanowanej, pierwotnej analizie wyników badania.

Zużycie leków (EPAR Keytruda 2023)

Parametr		(DCO 03.10.2022, populacja APaT)	
		PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)
Czas trwania leczenia [mies.]	N	785	787

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

	Średnia (SD)	9,07 (7,55)	7,21 (5,96)
	Mediana (zakres)	6,70 (0,03; 33,68)	5,59 (0,03; 29,70)
	N	785	787
Liczba cykli	Średnia (SD)	12,57 (10,26)	10,11 (8,01)
	Mediana (zakres)	9,00 (1,00; 36,00)	8,00 (1,00; 35,00)
Populacja			
Kryteria włączenia	- Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej. - Wiek ≥ 18 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody. - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. - Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję. - Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik testu immunohistochemicznego (IHC) oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik testu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH; stosunek liczby sygnałów dla kopii genu HER2 do liczby sygnałów CEP17 < 2, przy średniej liczbie kopii HER2 $< 4,0$ sygnałów/komórkę); badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji in situ (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka. - Znany stan ekspresji ligandu PD-L1 w tkance guza nowotworowego. - Dostarczenie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej lub nowo uzyskanego materiału biopsyjnego (z biopsji gruboigłowej, wycinającej lub wycinkowej) zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniana. - Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny biomarkera- PD-L1. - Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej do oceny biomarkera – niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). - Brak wcześniejszego leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. - Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku. - Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia: - czynność hematologiczna: ANC $\geq 1500/\mu\text{L}$, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dL}$ lub $\geq 5,6\text{ mmol/L}$; - czynność nerek: stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) $\geq 60\text{ ml/min}$; u pacjentów stosujących cisplatynę lub oksaliplatynę – klirens kreatyniny odpowiedni do wymagań określonych w charakterystyce stosowanego odpowiedniego produktu leczniczego; nie mniej niż 30 ml/min; - czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $> 1,5 \times \text{GGN}$: bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times \text{GGN}$; AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów z przerzutami do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$; stężenie albumin $\geq 2,5\text{ g/dL}$; - czynność układu krzepnięcia: INR lub PT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ – dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom PT/APTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych. - Wyrażenie zgody na szczegółowe, określone odrębnie dla kobiet i mężczyzn wymagania mające na celu zapobieganie prokreacji i karmieniu piersią w okresie leczenia i określonym czasie po leczeniu. - Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.		
	- Rak żołądka o typie płaskonabłonkowym lub niezróżnicowanym. - Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu, w przypadku stwierdzenia stanu stabilnego radiologicznie (tj. bez oznak progresji) w powtarzanych badaniach obrazowych wykonywanych przez co najmniej 4 ostatnie tygodnie, w		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

okresie skringingu), stanu stabilnego klinicznie oraz braku konieczności leczenia steroidami przez co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.

- Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.
- Wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub lekiem ukierunkowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137).
- Wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, z uwzględnieniem leków eksperymentalnych, w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację; wymagane było ustąpienie wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z poprzednio przyjmowanymi terapiami, do stopnia nasilenia ≤ 1 lub wyjściowego.
- Radioterapia w okresie 2 tygodni poprzedzających randomizację; wymagane było ustąpienie wszystkich działań niepożądanych związanych z wcześniejszą radioterapią, brak konieczności stosowania kortykosteroidów i nieobecność popromiennego zapalenia płuc; wcześniejsza paliatywna radioterapia (≤ 2 tygodnie radioterapii) choroby poza ośrodkowym układem nerwowym była dozwolona, pod warunkiem zachowania co najmniej tygodniowego odstępu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.
- Poważna nadwrażliwość (w stopniu nasilenia ≥ 3) na pembrolizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych pembrolizumabu.
- Znana, poważna nadwrażliwość (w stopniu nasilenia ≥ 3) na którykolwiek z leków stosowanych w badaniu w ramach chemioterapii (w tym na dożylnie stosowany 5-fluorouracyl lub doustną kapecytabinę) lub którąkolwiek z substancji pomocniczych stosowanych leków cytotoksycznych.
- W przypadku pacjentów którzy mieliby być leczeni cisplatyną: ubytek słuchu w stopniu ≥ 2 w ocenie audiometrycznej.
- Poważna operacja, biopsja otwarta lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie leczenia; jeśli pacjent przebył poważną operacją, wymagano wycofania się skutków ubocznych i/lub powikłań przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.
- Przyjęcie żywej lub żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; dozwolone były szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów.
- Przebycie allogenicznego przeszczepienia tkanki lub narządu litego.
- Współistniejące stany lub choroby
- Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat; nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ (np. raka piersi lub szyjki macicy), po przebyciu leczenia o założeniu radykalnym.
- Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych); terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie była uważana za leczenie ogólnoustrojowe i była dozwolona.
- Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg prednizonu dziennie) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
- Nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) lub śródmiąższowa choroba płuc, wymagające leczenia steroidami, w wywiadzie lub aktualnie występujące.
- Rozpoznana aktywna gruźlica w wywiadzie.
- Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.
- Znane zakażenie HIV w wywiadzie; nie wymagano wykonania testów w kierunku zakażenia HIV, o ile nie było to wymagane przez lokalne organy sanitarne.
- Wirusowe zapalenie wątroby typu B w wywiadzie (definiowane jako HBsAg+) lub znane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C (definiowane przez wykrycie HCV RNA [badanie jakościowe]); nie wymagano wykonania testów w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, o ile nie było to wymagane przez lokalne organy sanitarne.
- Hipokaliemia, hipomagnezemia lub hipokalcemia.
- Aktualnie lub w wywiadzie: dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w

badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego.

- Wyjściowo obecna neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia > 1.
- Rozpoznane zaburzenie psychiczne lub nadużywanie substancji, które mogłoby zaburzać zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania wymagań protokołu 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 ujemnego, wymagane było wykonanie testu ciążowego z surowicy.
- Ciąża, karmienie piersią lub planowana prokreacja w przewidywanym okresie trwania badania (od wizyty skriningowej do 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii i 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu).
- Udział (trwający lub przeszły) w innym badaniu klinicznym oceniającym eksperymentalne leki lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badanego leczenia; pacjenci pozostający w obserwacji po zakończeniu leczenia eksperymentalnego (*follow-up phase*) mogli być włączeni, pod warunkiem zachowania 4 tygodni odstępu od ostatniej dawki.

Charakterystyka populacji ^A , CPS ≥1	Wiek mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Przerzuty do wętroby, n (%)	Ekspresja PD-L1, n (%)
PEMBRO+CTH, N = 618	62,0 (24; 86)	422 (68%)	GEJ: 123 (20%) Żołądek: 494 (80%) bd.: 1 (<1%)	Nie: 359 (58%) Tak: 258 (42%) bd.: 1 (<1%)	CPS ≥1: 618 (100%) CPS <1: 0 CPS ≥10: 279 (45%) CPS <10: 337 (55%) bd.: 2 (<1%)
PBO+CTH N = 617	63,0 (25; 85)	448 (73%)	GEJ: 164 (27%) Żołądek: 453 (73%)	Nie: 364 (59%) Tak: 253 (41%)	CPS ≥1: 617 (100%) CPS <1: 0 CPS ≥10: 272 (44%) CPS <10: 345 (56%)
Charakterystyka populacji ^A , ITT (<i>all-comers</i>)	Wiek mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Przerzuty do wętroby, n (%)	Ekspresja PD-L1, n (%)
PEMBRO+CTH, N = 790	61,0 (23; 86)	527 (67%)	GEJ: 149 (19%) Żołądek: 640 (81%) bd.: 1 (<1%)	Nie: 475 (60%) Tak: 314 (40%) bd.: 1 (<1%)	CPS ≥1: 618 (78%) CPS <1: 172 (22%) CPS ≥10: 279 (35%) CPS <10: 509 (64%) bd.: 2 (<1%)
PBO+CTH N = 789	62,0 (21; 85)	544 (69%)	GEJ: 185 (23%) Żołądek: 603 (76%) Inna: 1 (<1%)	Nie: 478 (61%) Tak: 311 (39%)	CPS ≥1: 617 (78%) CPS <1: 172 (22%) CPS ≥10: 272 (34%) CPS <10: 517 (66%)
Wyjściowe różnice między grupami	Według autorów, wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były ogółem dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				
Przepływ chorych	DCO 03.10.2022 (<i>Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023</i>)		DCO 27.09.2024 (<i>Rha 2025</i>)		
	PEMBRO+CTH, n (%*)	PBO+CTH, n (%*)	PEMBRO+CTH, n (%*)	PBO+CTH, n (%*)	
Ramy czasowe badania	08.11.2018 – 20.03.2024 ¹				
Skrining	Ogółem skriningowi poddano 2409 pacjentów. Na tym etapie wykluczono 830 osób, z powodu: niespełnienia kryteriów włączenia (n = 828); zgonu (n = 1); wycofania zgody na udział w badaniu (n = 1). ²				

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Pacjenci poddani randomizacji	ITT: 1579 CPS ≥ 1: 1235		ITT: 1579 CPS ≥ 1: 1235	
	ITT: 790 (100%) CPS ≥ 1: 618 (100%)	ITT: 789 (100%) CPS ≥ 1: 617 (100%)	ITT: 790 (100%) CPS ≥ 1: 618 (100%)	ITT: 789 (100%) CPS ≥ 1: 617 (100%)
Rozpoczęli leczenie	ITT: 785 (99,4%) CPS ≥ 1: 615 (99,5%)	ITT: 787 (99,7%) CPS ≥ 1: 616 (99,8%)	ITT: 785 (99,4%) CPS ≥ 1: 615 (99,5%)	ITT: 787 (99,7%) CPS ≥ 1: 616 (99,8%)
Nie rozpoczęli leczenia, przyczyny:	ITT: 5 (0,6%)	ITT: 2 (0,3%)	ITT: 5 (0,6%)	ITT: 2 (0,3%)
- zgon	4 (0,5%)	0	4 (0,5%)	0
- decyzja lekarza	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
- wycofanie zgody	0	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)
- utrata z obserwacji	0	0	0	0
Ukończyli lub kontynuują leczenie	ITT: 100* (12,7%) CPS ≥ 1: 86* (13,9%)	ITT: 45* (5,7%) CPS ≥ 1: 30* (4,9%)	ITT: 83* (10,5%) CPS ≥ 1: 72* (9,1%)	ITT: 37* (4,7%) CPS ≥ 1: 26* (3,3%)
- ukończyli	ITT: 60 (7,6%) CPS ≥ 1: 52 (8,4%)	ITT: 24 (3,0%) CPS ≥ 1: 13 (2,1%)	ITT: 83 (10,5%) CPS ≥ 1: 72 (9,1%)	ITT: 36 (4,6%) CPS ≥ 1: 25 (3,2%)
- kontynuują	ITT: 40 (5,1%) CPS ≥ 1: 34 (5,5%)	ITT: 21 (2,7%) CPS ≥ 1: 17 (2,8%)	ITT: 0 CPS ≥ 1: 0	ITT: 1 (0,1%) CPS ≥ 1: 1 (0,1%)
Przerwali leczenie, przyczyny:	ITT: 685 (86,7%)	ITT: 742 (94,0%)	ITT: 703 (89,0%)	ITT: 750 (95,1%)
- AEs	103 (13,0%)	89 (11,3%)	101 (12,8%)	85 (10,8%)
- progresja choroby	421 (53,3%)	474 (60,1%)	436 (55,2%)	492 (62,4%)
- progresja kliniczna	94 (11,9%)	100 (12,7%)	91 (11,5%)	97 (12,3%)
- odpowiedź całkowita	3 (0,4%)	1 (0,1%)	4 (0,5%)	1 (0,1%)
- utrata z obserwacji	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
- przyjęcie leku niedozwolonego protokołem	0	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)
- rozpoczęcie innego leczenia p/nowotworowego	10 (1,3%)	11 (1,4%)	9 (1,1%)	10 (1,3%)
- decyzja lekarza	13 (1,6%)	14 (1,8%)	17 (2,2%)	12 (1,5%)
- wycofanie zgody	39 (4,9%)	51 (6,5%)	43 (5,4%)	51 (6,5%)
- naruszenie protokołu	1 (0,1%)	0	1 (0,1%)	0
- inna	0	0	0	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Populacja oceny skuteczności (ITT)	ITT: 790 (100%) CPS ≥ 1: 618 (100%)	ITT: 789 (100%) CPS ≥ 1: 617 (100%)	ITT: 790 (100%) CPS ≥ 1: 618 (100%)	ITT: 789 (100%) CPS ≥ 1: 617 (100%)
------------------------------------	--	--	--	--

Populacja oceny bezpieczeństwa (APaT)	785	787	785	787
---------------------------------------	-----	-----	-----	-----

- 08.11.2018 – data włączenia pierwszego pacjenta do badania, 24.06.2021 – data randomizacji/rozpoczęcia leczenia ostatniego pacjenta włączonego do badania, 03.03.2025 – data zakończenia badania wg danych dostępnych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (rekord nr NCT03675737, stan na dzień 12.08.2025);
- w *EPAR Keytruda 2023* zamieszczono informację o jednym dodatkowym pacjencie wykluczonym na etapie skringingu z powodu niezarejestrowania jego statusu (łącznie n = 831 pacjentów wykluczonych na etapie skringingu); podana liczba pacjentów poddanych skringingowi i randomizowanych była taka sama jak w publikacji *Rha 2023a*.

Najważniejsze wyniki

Analiza skuteczności

Mediana *follow-up* 31,0 mies., DCO 03.10.2022 (*Rha 2023a*)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 1

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 618	PBO+CTH, N = 617	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	464 (75%)	526 (85%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)	HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84), p<0,0001
	12-mies. OS (95% CI) [%]	52% (48; 56)	46% (42; 50)	-
	24-mies. OS (95% CI) [%]	30% (26; 33)	18% (15; 21)	-
PFS, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)	HR = 0,72 (0,63; 0,82), p<0,0001
	12-mies. PFS (95% CI) [%]	29% (26; 32)	18% (15; 22)	-
	24-mies. PFS (95% CI) [%]	20% (16; 23)	8% (5; 11)	-
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	322 (52%) [48,1%; 56,1%^]	263 (43%) [38,7%; 46,6%^]	różnica = 9,5% (95% CI: 3,9;15,0), p=0,0004
	CR, n (%)	61 (10%)	36 (6%)	-
	PR, n (%)	261 (42%)	227 (37%)	-
	StD, n (%)	194 (31%)	243 (39%)	-
	PD, n (%)	54 (9%)	64 (10%)	-
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	48 (8%)	47 (8%)	-
DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,3 (7,0; 10,9) [N=322]	5,6 (5,4; 6,9) [N=263]	-

^ źródło danych: *EPAR Keytruda 2023*.

- Analiza w podgrupach wyodrębnionych z subpopulacji CPS ≥ 1

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Przeżycie całkowite (OS)

Podgrupa		PEMBRO+CTH, n/N	PBO+CTH, n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, HR (95% CI)
Ogółem		464/618	526/617	0,74 (0,65; 0,84)
Wiek	<65 lat	293/377	319/364	0,73 (0,62; 0,86)
	≥65 lat	171/241	207/253	0,73 (0,60; 0,89)
Płeć	Płeć żeńska	154/196	155/169	0,69 (0,55; 0,87)
	Płeć męska	310/422	371/448	0,74 (0,64; 0,86)
Rasa	Azjatycka	145/206	161/203	0,70 (0,56; 0,88)
	Inna niż azjatycka	315/406	358/407	0,77 (0,66; 0,89)
Region geograficzny	Azja	141/201	158/200	0,70 (0,56; 0,88)
	Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. Australia	129/166	143/166	0,76 (0,60; 0,96)
	Pozostałe	194/251	225/251	0,76 (0,62; 0,92)
Status sprawności według ECOG	0	151/223	190/228	0,66 (0,54; 0,82)
	1	313/395	336/389	0,77 (0,66; 0,89)
Pierwotna lokalizacja guza	GEJ	94/123	141/164	0,71 (0,55; 0,93)
	Żołądek	369/494	385/453	0,73 (0,63; 0,84)
Podtyp histologiczny	Rozlany	190/236	201/220	0,73 (0,60; 0,90)
	Jelitowy	173/239	172/215	0,78 (0,64; 0,97)
	Pośredni	99/141	153/182	0,64 (0,49; 0,82)
Status choroby	Przerzutowy	443/591	508/593	0,73 (0,64; 0,83)
Przerzuty do wątroby	Nie	265/359	307/364	0,71 (0,60; 0,84)
	Tak	198/258	219/253	0,77 (0,63; 0,93)
Wcześniejsza gastrektomia/ezofagektomia	Nie	398/506	441/508	0,77 (0,67; 0,89)
	Tak	64/109	81/105	0,59 (0,42; 0,82)
Poziom ekspresji PD-L1: CPS	≥10	188/279	226/272	0,64 (0,52; 0,77)
	1-9	274/337	300/345	0,83 (0,71; 0,98)
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	386/528	446/528	0,72 (0,63; 0,82)
	FP	78/90	80/89	0,82 (0,60; 1,13)
<u>Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 10</u>				
Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 279	PBO+CTH, N = 272	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

	I. zdarzeń, n (%)	188 (67%)	226 (83%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	15,7 (13,8; 19,3)	11,8 (10,3; 12,7)	HR = 0,65 (95% CI: 0,53; 0,79), p<0-0001
OS	12-mies. OS (95% CI) [%]	61% (55; 66)	48% (42; 54)	-
	24-mies. OS (95% CI) [%]	38% (32; 44)	21% (16; 26)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	8,1 (6,8; 8,5)	5,6 (5,4; 6,7)	HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,76), p<0-0001
PFS, ocena BICR	12-mies. PFS (95% CI) [%]	37% (31; 43)	20% (15; 26)	-
	24-mies. PFS (95% CI) [%]	25% (20; 31)	8% (4; 13)	-
	ORR, n (%) [95% CI]	169 (61%) [54,6%; 66,3%^]	117 (43%) [37,1%; 49,1%^]	różnica = 17,5% (95% CI: 9,3; 25,5); p<0-0001
	CR, n (%)	36 (13%)	14 (5%)	-
Odpo- wiedź na leczenie, ocena BICR	PR, n (%)	133 (48%)	103 (38%)	-
	StD, n (%)	70 (25%)	105 (39%)	-
	PD, n (%)	24 (9%)	28 (10%)	-
	Nieemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	16 (6%)	22 (8%)	-
DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	10,9 (8,0; 13,8) [N=169]	5,8 (5,3; 7,0) [N=117]	-

^ źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

- Pozostałe podgrupach wyodrębnione pod względem ekspresji PD-L1 w guzie

Przeżycie całkowite (OS)

Podgrupa	PEMBRO+CTH, n/N	PBO+CTH, n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, HR (95% CI)
CPS ≥1	464/618	526/617	0,73 (0,65; 0,83)
CPS 1-9	274/337	300/345	0,83 (0,70; 0,98)
CPS <10	413/509	440/517	0,86 (0,75; 0,98)
CPS ≥10	188/279	226/272	0,64 (0,52; 0,77)

Mediana follow-up 31,0 mies., DCO 03.10.2022 – dodatkowe dane (EPAR Keytruda 2023)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥1

Punkt końcowy	PEMBRO+CTH, N = 618	PBO+CTH, N = 617	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS			
6-mies. OS (95% CI) [%]	79,0 (75,5; 82,0)	75,7 (72,1; 78,9)	-
18-mies. OS (95% CI) [%]	38,4 (34,6; 42,3)	26,6 (23,2; 30,2)	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

	30-mies. OS (95% CI) [%]	23,9 (20,3, 27,6)	12,3 (9,6, 15,4)	-
	I. zdarzeń, n (%)	443 (71,7%), progresja: 352, zgon: 91	483 (78,3%), progresja: 391, zgon: 92	-
PFS, ocena BICR	6-mies. PFS (95% CI) [%]	54,4 (50,1, 58,4)	43,4 (39,3, 47,5)	-
	18-mies. PFS (95% CI) [%]	21,2 (17,7, 24,9)	10,4 (7,7, 13,6)	-
	30-mies. PFS (95% CI) [%]	16,6 (13,2, 20,3)	7,3 (4,7, 10,5)	-
Odpo- wiedź na leczenie, ocena badacza	ORR, n (%) [95% CI]	320* (51,8%) [47,8%; 55,8%]	284* (46,0%) [42,0%; 50,1%]	Różnica: 5,7% (0,2, 11,3)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥10

Punkt końcowy	PEMBRO+CTH, N = 279	PBO+CTH, N = 272	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	
OS	6-mies. OS (95% CI) [%]	81,4% (76,3, 85,5)	77,1% (71,6, 81,6)	-
	18-mies. OS (95% CI) [%]	46,1% (40,2, 51,9)	30,2% (24,8, 35,7)	-
	30-mies. OS (95% CI) [%]	32,4% (26,6, 38,3)	16,5% (12,0, 21,6)	-
PFS, ocena BICR	I. zdarzeń, n (%)	190 (68,1%), progresja: 157, zgon: 33	210 (77,2%), progresja: 174, zgon: 36	-
	6-mies. PFS (95% CI) [%]	60,4% (54,1, 66,1)	45,2% (38,9, 51,3)	-
	18-mies. PFS (95% CI) [%]	27,6% (22,1, 33,4)	10,2% (6,3, 15,1)	-
	30-mies. PFS (95% CI) [%]	23,2% (17,8, 29,1)	7,7% (4,2, 12,5)	-
Odpo- wiedź na leczenie, ocena badacza	ORR, n (%) [95% CI]	160* (57,3%) [51,3%; 63,2%]	128* (47,1%) [41,0%; 53,2%]	Różnica: 9,9% (1,6, 18,1)

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,5 miesiąca dla obu porównywanych grup w subpopulacjach pacjentów z CPS ≥1 i CPS ≥10.

Dodatkowe analizy PFS

Analiza	Subpopulacja CPS ≥1, HR (95% CI)	Subpopulacja CPS ≥10, HR (95% CI)
Analiza główna (BICR)	0,72 (0,63, 0,82)	0,62 (0,51, 0,76)
Analiza wrażliwości 1 (BICR)	0,73 (0,64, 0,82)	0,62 (0,51, 0,75)
Analiza wrażliwości 2 (BICR)	0,73 (0,65, 0,82)	0,62 (0,51, 0,74)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Analiza główna, ocena badacza		0,68 (0,60, 0,77)	0,56 (0,46, 0,69)
Analiza wrażliwości, ocena badacza		0,69 (0,61, 0,77)	0,56 (0,46, 0,67)
Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 1 do <10			
Punkt końcowy	PEMBRO+CTH, N = 337	PBO+CTH, N = 345	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
I. zdarzeń, n (%)	274 (81,3%)	300 (87,0%)	-
Mediana (95% CI) [mies.]	11,1 (10,2, 12,2)	10,9 (9,9, 12,0)	HR = 0,83 (95% CI: 0,70, 0,98), p=0,0134
6-mies. OS (95% CI) [%]	76,9% (72,0, 81,0)	74,6% (69,6, 78,9)	-
12-mies. OS (95% CI) [%]	45,7% (40,3, 50,9)	44,1% (38,7, 49,3)	-
18-mies. OS (95% CI) [%]	32,0% (27,1, 37,0)	23,8% (19,4, 28,5)	-
24-mies. OS (95% CI) [%]	22,5% (18,0, 27,3)	15,1% (11,4, 19,4)	-
30-mies. OS (95% CI) [%]	16,6% (12,3, 21,5)	8,7% (5,6, 12,7)	-
I. zdarzeń, n (%)	252 (74,8%), progresja: 194, zgon: 58	273 (79,1%), progresja: 217, zgon: 56	-
Mediana (95% CI) [mies.]	5,9 (5,6, 7,0)	5,6 (5,3, 5,7)	HR = 0,83 (95% CI: 0,70, 0,99), p=0,0170
6-mies. PFS (95% CI) [%]	49,3% (43,5, 54,8)	42,1% (36,6, 47,4)	-
12-mies. PFS (95% CI) [%]	23,1% (18,3, 28,3)	17,1% (13,0, 21,8)	-
18-mies. PFS (95% CI) [%]	15,4% (11,3, 20,1)	11,0% (7,5, 15,3)	-
24-mies. PFS (95% CI) [%]	14,2% (10,1, 18,9)	8,3% (4,8, 12,8)	-
30-mies. PFS (95% CI) [%]	10,4% (6,5, 15,2)	6,9% (3,5, 11,8)	-
ORR, n (%) [95% CI]	152 (45,1%) [39,7%; 50,6%]	146 (42,3%) [37,0%; 47,7%]	różnica: 2,8%
CR, n (%)	25 (7,4%) [4,9%; 10,8%]	22 (6,4%) [4,0%; 9,5%]	-
PR, n (%)	127 (37,7%) [32,5%; 43,1%]	124 (35,9%) [30,9%; 41,3%]	-
StD, n (%)	123 (36,5%) [31,3%; 41,9%]	138 (40,0%) [34,8%; 45,4%]	-
PD, n (%)	30 (8,9%) [6,1%; 12,5%]	36 (10,4%) [7,4%; 14,2%]	-
Nieemożliwe do oceny, n (%)	2 (0,6%) [0,1%; 2,1%]	7 (2,0%) [0,8%; 4,1%]	-
Nie oceniano, n (%)	30 (8,9%) [6,1%; 12,5%]	18 (5,2%) [3,1%; 8,1%]	-
DCR, n (%)	275 (81,6%) [77,0%; 85,6%]	284 (82,3%) [77,9%; 86,2%]	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 5

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 379	PBO+CTH, N = 388	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	269 (71,0%)	325 (83,8%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	14,0 (12,1, 5,4)	11,5 (10,3, 12,5)	HR = 0,70 (95% CI: 0,60, 0,82), p<0,0001
PFS, ocena BICR	I. zdarzeń, n (%)	263 (69,4%)	300 (77,3%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	7,1 (6,1, 8,3)	5,6 (5,4, 5,9)	HR = 0,69 (95% CI: 0,58, 0,81), p<0,0001
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR		ORR, n (%) [95% CI] 209* (55,1%) [50,0%; 60,2%]	171* (44,1%) [39,1%; 49,2%]	Różnica: 11,1% (4,0, 18,0)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 1 do <5

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 239	PBO+CTH, N = 229	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	195 (81,6%)	201 (87,8%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	11,5 (10,3, 13,5)	11,1 (9,7, 12,0)	HR = 0,78 (95% CI: 0,64, 0,95), p=0,0075
PFS, ocena BICR	I. zdarzeń, n (%)	180 (75,3%)	183 (79,9%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	6,7 (5,6, 7,1)	5,6 (5,2, 5,7)	HR = 0,78 (95% CI: 0,64, 0,96), p=0,0107
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR		ORR, n (%) [95% CI] 113* (47,3%) [40,8%; 53,8%]	92* (40,2%) [33,8%; 46,8%]	Różnica: 7,1% (-1,9, 16,0)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 5 do <10

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 110	PBO+CTH, N = 121	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	88 (80,0%)	103 (85,1%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	10,2 (8,2, 12,1)	10,7 (9,5, 13,0)	HR = 0,94 (95% CI: 0,71, 1,25), p=0,3323
PFS, ocena BICR	I. zdarzeń, n (%)	80 (72,7%)	94 (77,7%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	5,7 (4,3, 7,3)	5,6 (4,6, 6,9)	HR = 0,93 (95% CI: 0,69, 1,25), p=0,3207
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR		ORR, n (%) [95% CI] 44* (40,0%) [30,8%; 49,8%]	57* (47,1%) [38,0%; 56,4%]	Różnica: -7,1% (-19,7, 5,7)

Mediana follow-up 41,6 mies., DCO 22.08.2023 (Rha 2024)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 1

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 618	PBO+CTH, N = 617	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
---------------	--	---------------------	------------------	-----------------------

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)	HR = 0,75 (95% CI: 0,66; 0,85),
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)	HR = 0,73 (95% CI: 0,64; 0,83)
Odpo- wiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%)	51,8%	42,6%	-
DoR, ocena BICR	Mediana (zakres) [mies.]	8,3 (1,2+- 52,6+)	5,6 (1,3+- 44,3+),	-
<u>Subpopulacja pacjentów z CPS ≥10</u>				
Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 280	PBO+CTH, N = 273	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	15,8 (14,0; 19,3)	11,8 (10,3; 12,7)	HR = 0,64 (95% CI: 0,53; 0,78)
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	7,8 (6,8-8,5)	5,6 (5,4-6,7)	HR = 0,63 (95% CI: 0,51; 0,77)
Odpo- wiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%)	60,0%	43,2%	-
DoR, ocena BICR	Mediana (zakres) [mies.]	10,0 (1,2+- 52,6+)	5,7 (1,4+- 41,0+)	-
<u>Mediana follow-up 54,8 mies., DCO 27.09.2024 (Rha 2025)</u>				
<u>Subpopulacja pacjentów z CPS ≥1</u>				
Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 618	PBO+CTH, N = 617	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	529 (85,6%)	569 (92,2%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	13,0 (11,6; 14,2)	11,4 (10,5; 12,0)	HR = 0,74 (95% CI: 0,66; 0,84)
	12-mies. OS	52%	46%	-
	24-mies. OS	29%	18%	-
PFS	I. zdarzeń, n (%)	452 (73,1%)	487 (78,9%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (6,0; 7,2)	5,6 (5,4; 5,7)	HR = 0,72 (95% CI: 0,64; 0,82)
	12-mies. PFS	29%	18%	-
	24-mies. PFS	19%	8%	-
Odpo- wiedź na leczenie,	ORR, n (%) [95% CI]	51,9% [47,9%; 55,9%]	42,6% [38,7%; 46,6%]	-
	DCR, n (%) [95% CI]	83,5% [80,3%; 86,3%]	82,0% [78,7%; 85,0%]	-
	CR, n (%)	73 (11,8%)	38 (6,2%)	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

ocena BICR	PR, n (%)	248 (40,1%)	225 (36,5%)	-
	StD, n (%)	195 (31,6%)	243 (39,4%)	-
	PD, n (%)	54 (8,7%)	64 (10,4%)	-
	Nieemożliwe do oceny, n (%)	5 (0,8%)	12 (1,9%)	-
	Nie oceniano, n (%)	43 (7,0%)	35 (5,7%)	-
DoR, ocena BICR	Mediana (zakres) [mies.]	8,3 (1,2+ - 66,3+)	5,6 (1,3+ - 58,1+)	-

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 10

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N = 280	PBO+CTH, N = 273	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	218 (77,9%)	247 (90,5%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	15,8 (14,0; 19,3)	11,8 (10,3; 12,7)	HR = 0,64 (95% CI: 0,53; 0,77)
	12-mies. OS	61%	48%	-
	24-mies. OS	38%	22%	-
PFS	I. zdarzeń, n (%)	196 (70,0%)	213 (78,0%)	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	7,8 (6,8; 8,5)	5,6 (5,4; 6,7)	HR = 0,62 (95% CI: 0,51; 0,76)
	12-mies. PFS	36%	20%	-
	24-mies. PFS	25%	8%	-
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	60,4% [54,4%; 66,1%]	43,2% [37,3%; 49,3%]	-
	DCR, n (%) [95% CI]	85,7% [81,1%; 89,6%]	81,7% [76,6%; 86,1%]	-
	CR, n (%)	45 (16,1%)	15 (5,5%)	-
	PR, n (%)	124 (44,3%)	103 (37,7%)	-
	StD, n (%)	71 (25,4%)	105 (38,5%)	-
	PD, n (%)	24 (8,6%)	28 (10,3%)	-
	Nieemożliwe do oceny, n (%)	3 (1,1%)	5 (1,8%)	-
	Nie oceniano, n (%)	13 (4,6%)	17 (6,2%)	-
DoR, ocena BICR	Mediana (zakres) [mies.]	10,0 (1,2+ - 66,3+)	5,7 (1,4+ - 55,0+)	-

Analiza bezpieczeństwa

Analiza w populacji leczonej: 785 pacjentów w grupie PEMBRO+CTH vs 787 pacjentów w grupie PBO+CTH

Mediana follow-up 31,0 mies., DCO 03.10.2022 (Rha 2023a)

- Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785	PBO+CTH, N = 787
-----------------------	---------------------	------------------

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

TEAEs ogółem	776 (99%)	771 (98%)						
TRAEs	751 (96%)	736 (94%)						
TRAEs ≥3 stopnia	466 (59%)	402 (51%)						
TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania dowolnego leku	207 (26%)	158 (20%)						
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PEMBRO	68 (9%)	nd.						
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia PBO	nd.	40 (5%)						
TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania chemioterapii	190 (24%)	155 (20%)						
TRAEs prowadzące do zakończenia stosowania wszystkich leków	33 (4%)	26 (3%)						
TRAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	518 (66%)	444 (56%)						
TRAEs prowadzące do redukcji dawki CTH	292 (37%)	304 (39%)						
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	184 (23%)	146 (19%)						
TEAEs prowadzące do zgonu	64 (8%)	58 (7%)						
TRAEs prowadzące do zgonu	8 (1%)	16 (2%)						
▪ Najczęstsze TRAEs								
Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785				PBO+CTH, N = 787			
	1-2	3	4	5	1-2	3	4	5
Dowolne	285 (36%)	405 (52%)	53 (7%)	8 (1%)	334 (42%)	352 (45%)	34 (4%)	16 (2%)
Nudności	299 (38%)	25 (3%)	1 (<1%)	0 (0%)	297 (38%)	29 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Biegunka	206 (26%)	42 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)	177 (22%)	35 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Niedokrwistość	179 (23%)	62 (8%)	2 (<1%)	0 (0%)	161 (20%)	48 (6%)	3 (<1%)	0 (0%)
Wymioty	180 (23%)	35 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	143 (18%)	32 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	141 (18%)	47 (6%)	8 (1%)	0 (0%)	141 (18%)	32 (4%)	4 (1%)	0 (0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	121 (15%)	63 (8%)	9 (1%)	0 (0%)	112 (14%)	54 (7%)	4 (1%)	0 (0%)
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	165 (21%)	24 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	152 (19%)	14 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Spadek apetytu	153 (19%)	15 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	154 (20%)	14 (2%)	0 (0%)	0 (0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zmęczenie	130 (17%)	27 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	132 (17%)	32 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuropatia obwodowa	140 (18%)	10 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	139 (18%)	24 (3%)	1 (<1%)	0 (0%)
Neutropenia	87 (11%)	50 (6%)	5 (1%)	0 (0%)	75 (10%)	52 (7%)	8 (1%)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności AST	128 (16%)	11 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	94 (12%)	7 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	115 (15%)	22 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	123 (16%)	8 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Niedoczynność tarczycy	106 (14%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zwiększenie aktywności ALT	91 (12%)	10 (1%)	3 (<1%)	0 (0%)	61 (8%)	7 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	89 (11%)	9 (1%)	3 (<1%)	0 (0%)	78 (10%)	7 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)
Astenia	81 (10%)	12 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)	63 (8%)	16 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Małopłytkowość	71 (9%)	10 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)	59 (7%)	18 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	69 (9%)	8 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	48 (6%)	3 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
■ AEs o potencjalnym związku z układem immunologicznym								
Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785				PBO+CTH, N = 787			
	1-2	3	4	5	1-2	3	4	5
Dowolne	151 (19%)	57 (4%)	4 (1%)	1 (<1%)	60 (8%)	11 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Niedoczynność tarczycy	119 (15%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	34 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nadczynność tarczycy	44 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie okrężnicy	7 (1%)	18 (2%)	1 (<1%)	0	10 (1%)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumoni- tis</i>)	15 (2%)	8 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)
Zapalenie tarczycy	9 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Niewydolność kory nadnerczy	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie wątroby	6 (1%)	3 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
Poważne reakcje skórne	4 (1%)	12 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie przysadki mózgowej	2 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie naczyń	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Niedoczynność przytarczyc	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie mięśni	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zespół miasteniczny	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Zapalenie nerek	0 (0%)	4 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie trzustki	0 (0%)	3 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Cukrzyca typu 1	0 (0%)	4 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

▪ Najczęstsze TEAEs

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785		PBO+CTH, N = 787	
	Dowolny stopień	3-5 stopień	Dowolny stopień	3-5 stopień
Dowolne	776 (99%)	591 (75%)	771 (98%)	548 (70%)
Nudności	364 (46%)	29 (4%)	364 (46%)	35 (4%)
Niedokrwistość	329 (42%)	95 (12%)	286 (36%)	76 (10%)
Biegunka	280 (36%)	50 (6%)	254 (32%)	40 (5%)
Wymioty	264 (34%)	41 (5%)	210 (27%)	42 (5%)
Spadek apetytu	231 (29%)	26 (3%)	225 (29%)	20 (3%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	209 (27%)	56 (7%)	188 (24%)	39 (5%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	198 (25%)	77 (10%)	175 (22%)	64 (8%)
Zmęczenie	197 (25%)	39 (5%)	194 (25%)	40 (5%)
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	195 (25%)	24 (3%)	171 (22%)	14 (2%)
Zwiększenie aktywności AST	184 (23%)	18 (2%)	137 (17%)	12 (2%)
Zaparcia	170 (22%)	4 (1%)	165 (21%)	6 (1%)
Neuropatia obwodowa	157 (20%)	10 (1%)	175 (22%)	26 (3%)
Zmniejszenie masy ciała	157 (20%)	23 (3%)	146 (19%)	21 (3%)
Hipoalbuminemia	147 (19%)	16 (2%)	106 (13%)	12 (2%)
Neutropenia	147 (19%)	58 (7%)	142 (18%)	68 (9%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	140 (18%)	22 (3%)	136 (17%)	8 (1%)
Ból jamy brzusznej	139 (18%)	17 (2%)	118 (15%)	18 (2%)
Zwiększenie aktywności ALT	132 (17%)	15 (2%)	96 (12%)	12 (2%)
Astenia	129 (16%)	22 (3%)	124 (16%)	31 (4%)
Niedoczynność tarczycy	120 (15%)	1 (<1%)	34 (4%)	0 (0%)
Hipokaliemia	117 (15%)	50 (6%)	87 (11%)	31 (4%)
Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi	106 (14%)	18 (2%)	71 (9%)	8 (1%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	106 (14%)	16 (2%)	93 (12%)	11 (1%)
Małopłytkowość	93 (12%)	13 (2%)	84 (11%)	18 (2%)
Gorączka	89 (11%)	3 (<1%)	59 (7%)	4 (1%)
Zwiększenie aktywności ALP	81 (10%)	15 (2%)	69 (9%)	12 (2%)

Mediana follow-up 41,6 mies., DCO 22.08.2023 (Rha 2024)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

▪ Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785	PBO+CTH, N = 787
TRAEs	751 (95,7%)	736 (93,5%)
TRAEs 3-5 stopnia	466 (59,4%)	404 (51,3%)

▪ TRAEs

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785	PBO+CTH, N = 787
Nudności	41,4%	41,4%
Biegunka	32,1%	27,2%
Niedokrwistość	31,2%	26,9%
Wymioty	27,4%	22,2%
Zmniejszenie liczby płytek krwi	25,1%	22,5%
Zmniejszenie liczby neutrofilów	24,8%	21,7%
Zespół erytrodysesezji dłoniowo-podeszwowej	24,1%	21,2%
Spadek apetytu	21,7%	21,5%
Zmęczenie	20,1%	20,8%
Neuropatia obwodowa	19,1%	20,7%
Neutropenia	18,1%	17,2%
Zwiększenie aktywności AST	18,0%	13,2%
Obwodowa neuropatia czuciowa	17,5%	16,6%
Niedoczynność tarczycy	13,8%	4,1%
Zwiększenie aktywności ALT	13,4%	8,6%
Zmniejszenie liczby leukocytów	13,1%	11,2%
Astenia	12,0%	10,0%
Małopłytkowość	10,7%	9,8%
Podwyższone stężenie bilirubiny w krwi	10,1%	6,5%

Mediana follow-up 54,8 mies., DCO 27.09.2024 (Rha 2025)

▪ Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N = 785	PBO+CTH, N = 787
TEAEs	776 (98,9%)	771 (98,0%)
TEAEs 3-5 stopnia	595 (75,8%)	550 (69,9%)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	264 (33,6%)	206 (26,2%)
TEAEs prowadzące do zgonu	65 (8,3%)	58 (7,4%)
TRAEs	751 (95,7%)	736 (93,5%)
TRAEs 3-5 stopnia	466 (59,4%)	404 (51,3%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	212 (27,0%)	160 (20,3%)
TRAEs prowadzące do zgonu	8 (1,0%)	16 (2,0%)
AEs o podłożu immunologicznym	251 (32,0%)	108 (13,7%)
AEs o podłożu immunologicznym 3-5 stopnia	79 (10,1%)	16 (2,0%)
AEs o podłożu immunologicznym, prowadzące do zakończenia leczenia	43 (5,5%)	14 (1,8%)
AEs o podłożu immunologicznym, prowadzące do zgonu	1 (0,1%)	1 (0,1%)

Uwagi

- 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-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Status ekspresji PD-L1 był jednym z czynników stratyfikacyjnych, w związku z czym już na etapie randomizacji, z populacji ogólnej wyodrębniana została podgrupa pacjentów z CPS ≥ 1 , dla której wykonano odrębne analizy skuteczności klinicznej, w związku z czym ta subpopulacja CPS ≥ 1 stanowiła podstawową populację uwzględnioną we własnej analizie skuteczności klinicznej i nie ekstrahowano takich wyników dla populacji ITT. Natomiast, analiza bezpieczeństwa została wykonana jedynie w populacji wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, niewyselekcjonowanej pod względem poziomu ekspresji PD-L1 (populacja ApAT).
- Randomizacja centralna, metodą permutacji blokowej (blok 4-elementowy), przeprowadzona za pomocą interaktywnego głosowego systemu odpowiedzi (ang. *interactive voice-response system*), w stosunku 1:1 do grup PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, ze stratyfikacją względem następujących czynników: region geograficzny (Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata); ekspresja PD-L1 w tkance guza nowotworowego, wyrażona oceną PD-L1 CPS (ang. Combined Positive Score): < 1 vs ≥ 1 ; schemat chemioterapii, wybrany przez badacza przed randomizacją (FP vs CA-POX).
- Źródła danych: publikacje *Tabernero 2021* (przedstawienie metodyki i założeń badania) i *Rha 2023a* (wyniki pierwszej zaplanowanej analizy *interim*: ocena skuteczności i bezpieczeństwa; DCO 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy; szczegółowe informacje odnośnie metodyki badania [w załączniku umieszczono pełny protokół badania KEYNOTE-859]), dokument *EPAR Keytruda 2023* (dodatkowe wyniki zaplanowanej analizy *interim*, niezamieszczone w innych źródłach; DCO 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy); doniesienia konferencyjne: *Rha 2023b* (dodatkowe wyniki zaplanowanej analizy *interim*; DCO 03.10.2022, mediana okresu obserwacji 31,0 miesięcy; dane niezamieszczone w publikacji pełnotekstowej), *Rha 2024* (wyniki zaktualizowane po dodatkowych 11 miesiącach obserwacji od daty odcięcia do pierwszej analizy *interim*: ocena skuteczności i bezpieczeństwa; DCO 22.08.2023, mediana okresu obserwacji 41,6 miesiąca), *Rha 2025* (wyniki zaktualizowane po dodatkowych 13 miesiącach obserwacji od poprzedniej analizy: ocena skuteczności i bezpieczeństwa; DCO 27.09.2024, mediana okresu obserwacji 54,8 miesiąca); *Wyrwicz 2025* (wyniki analizy Q-TWiST, przeprowadzonej na podstawie indywidualnych danych pacjentów, przy DCO 22.08.2023).

16.10.2 KEYNOTE-062

Tabela 116. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-062.

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje <i>Shitara 2020</i> , <i>Chao 2021</i> , <i>Zhao 2022</i> , rekord CT 2025, doniesienie <i>Wainberg 2022</i>)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowa, randomizowana próba kliniczna III fazy z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje *Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022*)

Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (200 ośrodków w 29 krajach, w tym w Polsce) ¹	Sponsor	Merck Sharp and Dohme
1 ośrodki zlokalizowane w Europie, Ameryce Południowej, Ameryce Północnej, Azji, Afryce, Australii i Oceanii.			
Mediana <i>follow-up</i> :			
Okres obserwacji	29,4 miesiąca (zakres: 22,0-41,3), DCO 26.03.201 (<i>Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022</i>) 54,3 miesiąca (zakres: 46,8-66,1); DCO 19.04.2021 (<i>Wainberg 2022</i>).		
Oszacowanie wielkości próby	Zgodnie z ostatecznie zatwierdzonym protokołem¹ zaplanowano włączenie 750 pacjentów (łącznie do 3 ramion badania). Oszacowano, że²: - porównanie PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH w populacji ITT (PD-L1 CPS ≥ 1) będzie miało moc ok. 91% wykrycia HR = 0,65 w ocenie PFS, przy zakładanym α = 0,10% w teście jednostronnym; - porównanie PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH w populacji ITT (PD-L1 CPS ≥ 1) będzie miało moc ok. 91% wykrycia HR = 0,70 w ocenie OS, przy zakładanym α = 1,25% w teście jednostronnym; - porównanie PEMBRO+CTVH vs PBO+CTH w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 10 będzie miało moc ok. 80% (73%) wykrycia HR = 0,58 (0,60) w ocenie OS, przy zakładanym α = 0,75% w teście jednostronnym.		
1 ostatnia poprawka – nr 062-12 (poprawka nr 062-13 dotyczyła wyłącznie Wielkiej Brytanii)			
2 w tabeli podano wyłącznie informacje dotyczące porównania ramion PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; pominięto dane dotyczące ramienia, w którym pacjenci otrzymywali pembrolizumab w monoterapii oraz porównań z udziałem tego ramienia.			
Analiza statystyczna	<u>Analiza skuteczności klinicznej:</u> zgodnie z regułą ITT (ang. <i>Intention-to-Treat</i>); dotyczyło to zarówno w populacji ITT (pacjenci z CPS ≥ 1) i subpopulacji z CP S≥ 10		
	<u>Analiza bezpieczeństwa:</u> populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, zgodnie z rzeczywistością otrzymanym leczeniem (populacja APaT [ang. <i>All Patients as Treated</i>]).		
	W każdej z grup, krzywe przeżycia dla OS, PFS i DoR wyznaczono przy wykorzystaniu metody Kaplana-Meiera, a różnice pomiędzy grupami w zakresie OS i PFS porównywano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. W oszacowaniu wartości hazardu względnego (HR) z odpowiadającymi 95% przedziałami ufności wykorzystano stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Cox'a z metodą Efrona¹. Natomiast, różnice w odsetkach ORR pomiędzy grupami (wraz z 95% przedziałami ufności) porównywano za pomocą stratyfikowanej metody Miettinen i Nurminen. W analizach wykorzystano czynniki stratyfikacji zdefiniowane przez autorów, na etapie randomizacji (region geograficzny [Europa Zachodnia, Ameryka Płn. i Australia vs Azja vs reszta świata], status choroby [nowotwór miejscowo zaawansowany vs przerzutowy] oraz lek uwzględniony w stosowanym schemacie chemioterapii [5-fluorouracyl vs kapecytabina]). Dodatkowo, dla wybranych punktów końcowych zaplanowano wykonanie analiz w podgrupach, wyróżnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w guzie (wynik CPS) albo wybranych cech klinicznych lub demograficznych.		
1 ze względu na metody statystyczne zastosowane przy wyznaczaniu hazardu względnego i jego przedziałów ufności (w tym: metoda Efrona), uzyskane przedziały ufności mogą wskazywać na inną interpretację istotności efektu niż wartość p przedstawiona dla stratyfikowanego testu log-rank.			
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	- Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, analiza w populacji CPS ≥1 (ITT) i subpopulacji z CPS ≥10 - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, analiza w populacji CPS ≥1 (ITT)		
	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>), analiza w subpopulacji z CPS ≥10		

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), czyli odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią: odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, analiza w populacji CPS ≥ 1 (ITT) i subpopulacji z CPS ≥ 10
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, analiza w populacji CPS ≥ 1 (ITT) i subpopulacji z CPS ≥ 10
- Ocena bezpieczeństwa
- Ocena HRQoL za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Ocena stanu zdrowia za pomocą narzędzia EQ-5D-3L¹

1 brak wyników w dostępnych źródłach.

Interwencja i komparatory**Interwencja:**

- pembrolizumab [PEMBRO] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W
- chemioterapia (CTH) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza:
 - FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 + cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W
 - XP: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W

Kontrola:

- placebo [PBO] (sól fizjologiczna) IV, w dniu 1, Q3W
- chemioterapia (CTH) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza¹:
 - FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 + cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W
 - XP: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W

Czas trwania leczenia: Do potwierdzonej progresji choroby; nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych²; wystąpienia w trakcie leczenia innej choroby, uniemożliwiającej dalsze podawanie leku; decyzji badacza o wycofaniu pacjenta; wycofanie przez pacjenta zgody na udział w badaniu; ciąży; nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia lub wymogów proceduralnych; przyjęcia 35 podań (ok. 2 lat leczenia) badanego leku lub zakończenia leczenia z przyczyn administracyjnych.

Podawanie cisplatyny mogło być zakończone po 6 cyklu (lub kontynuowane do maksymalnie 35 cykli), wg miejscowych standardów.

Dopuszczano *crossover*.

Postępowanie w przypadku toksyczności:

- Pacjenci, którzy z powodu toksyczności przegrali przyjmowanie PEMBRO/placebo mogli kontynuować CTH
- W przypadku konieczności przerwania leczenia CTH (wszystkimi lekami w ramach schematu) z powodu AEs związanych z CTH możliwe było odśledzenie pacjenta po dyskusji ze sponsorem badania; pacjenci leczeni PEMBRO+CTH mogli po przerwaniu CTH kontynuować leczenie pembrolizumabem w monoterapii, natomiast pacjenci otrzymujący PBO+CTH mogli w takim przypadku całkowicie zakończyć leczenie
- Podanie każdego kolejnego cyklu mogło być opóźnione tak, aby umożliwić ustąpienie objawów toksyczności do stopnia ≤ 1 lub stanu wyjściowego
- Redukcja dawek PEMBRO/PBO nie była dozwolona; możliwe było wstrzymanie lub przerwanie ich podawania
- Reeskalacja dawki leku, którego dawka została uprzednio zmniejszona w powodu toksyczności nie był dozwolona
- Dopuszczono maksymalnie 2 modyfikacje dawki każdego z komponentów CTH; w przypadku konieczności dokonania 3 redukcji dawki leczenie danym komponentem było przerywane; w protokole zawarto szczegółowe zalecenia dotyczące modyfikacji dawek leków cytotoksycznych lub wstrzymania albo wycofania leczenia w odniesieniu do wybranych AEs
- W przypadku wystąpienia imAE związanego z PEMBRO, w zależności od nasilenia imAE, zaleconym postępowaniem było wstrzymanie lub wycofanie PEMBRO i podawanie kortykosteroidów (protokół zawierał szczegółowe zalecenia dotyczące poszczególnych imAEs)
- W przypadku wystąpienia AE związanego z wlewem PEMBRO w stopniach 2-4 wstrzymywano infuzję (st. 2 – z możliwością jej wznowienia); w przypadku wystąpienia AE w stopniu 3-4 wstrzymywano także dalsze leczenie (w st. 2 – premedykacja lekiem antyhistaminowym)

Leczenie wspomagające:

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

U pacjentów leczonych cisplatyną stosowano leki przeciwwymiotne, w tym dozwolono podawanie steroidów (oraz inne środki przewidziane w wytycznych lub ChPL). W odniesieniu do pozostałych chemioterapii - wg zaleceń charakterystyk produktów leczniczych lub miejscowych standardów.

Terapie niedozwolone:

- inne niż podawane w protokole badania systemowe terapie p/nowotworowe, chemioterapie i biologiczne
- inne immunoterapie
- leki eksperymentalne inne niż PEMBRO
- radioterapia (napromienianie pojedynczej zmiany objawowej, np. kostnej lub w mózgu mogło być dopuszczone)
- żywe szczepionki (poza określonymi wyjątkami)
- glukokortykosteroidy ogólnoustrojowe, stosowane w innym celu niż kontrola podejrzewanych imAEs lub leczenie wspomagające u leczonych cisplatyną
- u pacjentów leczonych 5-FU lub kapecytabiną: inhibitory enzymu DPD
- u pacjentów leczonych cisplatyną: fenytoina (nie rozpoczynać)

Wszystkie inne leki mogły być stosowane, jeżeli badacz uznał to za wskazane dla zachowania dobrostanu pacjenta, zgodnie z miejscowymi standardami opieki medycznej.

- 1 schemat CTH z udziałem 5-FU był schematem preferowanym, niemniej dopuszczono podawanie zamiast 5-FU kapecytabiny 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14 Q3W, zgodnie z miejscowymi wytycznymi;
- 2 w tym nawracające nieinfekcyjne zapalenie płuc (*pneumonitis*) w stopniu 2.

Populacja**Kryteria
włączenia**

- Pacjenci płci męskiej lub żeńskiej.
- Wiek ≥ 18 lat (lub więcej, odpowiednio do prawa miejscowego) w dniu wyrażenia świadomej zgody.
- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.
- Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję.
- Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik IHC oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik FISH (stosunek HER2 : CEP17 < 2). badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji in situ (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka.
- Rak PD-L1-dodatni1, zdefiniowany poprzez wynik Combined Positive Score (CPS) ≥ 1
- Dostarczenie nowo pobranej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny biomarkera- PD-L11
- Brak wcześniejszego leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.
- Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku.
- Odpowiednia czynność narządowa, zdefiniowana na podstawie wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 10 dni przed rozpoczęciem leczenia:
 - czynność hematologiczna: ANC $\geq 1500/\mu\text{L}$, PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$, stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dL}$ (dozwolone było przetoczenie krwi dla uzyskania wymaganego stężenia hemoglobiny);
 - czynność nerek: stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$: klirens kreatyniny (zmierzony lub obliczony) $\geq 60\text{ mL/min}$; u pacjentów stosujących cisplatynę – klirens kreatyniny odpowiedni do wymagań określonych w charakterystyce stosowanego odpowiedniego produktu leczniczego;
 - czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej przekraczającym $> 1,5 \times \text{GGN}$: bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times \text{GGN}$; AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub u pacjentów z przerzutami do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$; stężenie albumin $\geq 2,5\text{ g/dL}$;
 - czynność układu krzepnięcia: INR lub PT i aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ – dotyczy tylko pacjentów nieotrzymujących leczenia przeciwzakrzepowego; u pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo poziom PT/PTT powinien być utrzymywany w granicach terapeutycznych.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)**Kryteria
wykluczenia**

- Wyrażenie zgody na szczegółowe, określone odrębnie dla kobiet i mężczyzn wymagania mające na celu zapobieganie prokreacji i karmieniu piersią w okresie leczenia i określonym czasie po leczeniu.
- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.
- Rak żołądka o typie płaskonabłonkowym lub niezróżnicowanym.
- Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. Pacjenci z wcześniej leczonymi przerzutami do mózgu mogli zostać dopuszczeni do udziału w badaniu w przypadku stwierdzenia stanu stabilnego radiologicznie (bez oznak progresji w badaniach obrazowych, przez co najmniej 4 tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu oraz powrót objawów neurologicznych do stanu wyjściowego), braku nowych lub powiększających się przerzutów w mózgu oraz niestosowania steroidów przez co najmniej 7 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu; wyjątki nie dotyczyły pacjentów z karcynomatozą opon mózgowo-rdzeniowych, która była kryterium wykluczającym bez względu na stabilność kliniczną.
- Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.
- Wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2.
- Radioterapia w okresie 14 dni poprzedzających randomizację; wymagane było ustąpienie wszystkich działań niepożądanych związanych z wcześniejszą radioterapią
- Poważna operacja, biopsja otwarta lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie leczenia
- Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku, z określonymi wyjątkami.
- Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia. Nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry, którzy zostali poddani leczeniu z intencją radykalną ani chorych na raka szyjki macicy in situ.
- Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych); terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina lub terapia zastępcza kortykosteroidami stosowana w przypadku niewydolności nadnerczy lub niedoczynności przysadki) nie była uważana za leczenie ogólnoustrojowe.
- Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekłe ogólnoustrojowe leczenie steroidami (w dawkach przekraczających równoważnik 10 mg prednizonu dziennie) bądź inna terapia immunosupresyjna stosowana w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku.
- Nieinfekcyjne zapalenie płuc (pneumonitis) wymagające leczenia steroidami w wywiadzie lub aktualnie występujące.
- Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego.
- Znane zakażenie HIV w wywiadzie (zdefiniowane jako obecność przeciwciał HIV 1/2).
- Znane, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (definiowane jako HBsAg+) lub typu C (definiowane przez wykrycie HCV RNA [badanie jakościowe]).
- Aktualnie lub w wywiadzie: dowolny stan (np. znany niedobór dehydrogenazy dihydropyrimidynowej), terapia lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zakłócać wyniki lub uczestnictwo w badaniu w całym przewidywanym okresie jego trwania, lub w opinii badacza, spowodować, że udział w badaniu nie byłby w najlepszym interesie chorego.
- Rozpoznane zaburzenie psychiczne lub nadużywanie substancji, które mogłyby zaburzać zdolność pacjenta do współpracy i przestrzegania wymagań protokołu badania.
- Kobiety o potencjale rozrodczym z dodatnim wynikiem testu ciążowego z moczu wykonanego w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki leku. Jeśli wynik testu ciążowego z moczu jest dodatni lub nie można go potwierdzić jako ujemnego, wymagane było wykonanie testu ciążowego z surowicy.
- Ciąża, karmienie piersią lub planowana prokreacja w przewidywanym okresie trwania badania (od wizyty skriningowej do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku w badaniu).
- Udział (trwający lub przeszły) w innym badaniu klinicznym oceniającym eksperymentalne leki lub urządzenia w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badanego leczenia.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

Charakterystyka populacji [^]	Wiek mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Choroba przerzutowa, n (%)	Ekspresja PD-L1, n (%)
PEMBRO+CTH, N = 257	62,0 (22–83)	195 (75,9%)	GEJ: 85 (33,1%) Żołądek: 170 (66,1%)	243 (94,6%)	CPS ≥1: 257 (100%) CPS <1: 0 CPS ≥10: 99 (38,5%)
PBO+CTH, N = 250	62,5 (23–87)	179 (71,6%)	GEJ: 67 (26,8%) Żołądek: 181 (72,4%)	235 (94,0%)	CPS ≥1: 250 (100%) CPS <1: 0 CPS ≥10: 90 (36,0%)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami.				
Przepływ chorych	DCO 26.03.2019 (Shitara 2020)		DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022)		
	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	PEMBRO+CTH, n (%)	PBO+CTH, n (%)	
Ramy czasowe badania	18.09.2015 – 06.06.2022 ¹				
Skrining	Ogółem skringowi poddano 1787 pacjentów. Na tym etapie wykluczono 1024 osoby, z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia; 256 pacjentów przypisano losowo do grupy pembrolizumabu w monoterapii (nieuwzględnionej w analizie własnej).				
Pacjenci poddani randomizacji	507*		507*		
	257 (100%)	250 (100%)	257 (100%)	250 (100%)	
Rozpoczęli leczenie	251 ² (97,7%)	244 (97,6%)	251 (97,7%)	244 (97,6%)	
Nie rozpoczęli leczenia:	6* (2,3%)	6* (2,4%)	6* (2,3%)	6* (2,4%)	
Ukończyli lub kontynuują leczenie	25* (9,7%)	7* (2,8%)	24* (9,3%)	6* (2,3%)	
– ukończyli	16 (6,2%)	4 (1,6%)	24 (9,3%)	6 (2,3%)	
– kontynuują	9 (3,5%)	3 (1,2%)	0	0	
Przerwali leczenie, przyczyny:	226 (87,9%)	237 (94,8%)	227 (88,3%)	238 (92,6%)	
– AEs	38 (14,8%)	31 (12,4%)	39 (15,2%)	31 (12,1%)	
– progresja choroby	113 (44,0%)	130 (52,0%)	156 (60,7%)	180 (70,0%)	
– progresja kliniczna	42 (16,3%)	50 (20,0%)			
– odpowiedź całkowita	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)	0 (0%)	
– utrata z obserwacji	0	0	1 (0,4%)	0 (0%)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

– przyjęcie leku niedozwolonego protokołem	0	0	4 (1,6%)	4 (1,6%)
– rozpoczęcie innego leczenia p/nowotworowego	0	0	0	0 (0%)
– decyzja lekarza	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0	1 (0,4%)
– wycofanie zgody	24 (9,3%)	21 (8,4%)	24 (9,3%)	21 (8,2%)
– naruszenie protokołu	7 (2,7%)	4 (1,6%)	1 (0,4%)	0 (0%)
– inna			1 (0,4%) ⁵	1 (0,4%) ⁵
Populacja oceny skuteczności (ITT)	257 (100%)	250 (100%)	257 (100%)	250 (100%)
Populacja oceny bezpieczeństwa (APaT)	250 ⁴	244	250	244

1 18.09.2015 – data randomizacji pierwszego pacjenta, 26.05.2017 – data randomizacji ostatniego pacjenta, 06.06.2022 – data zakończenia badania wg danych dostępnych w rejestrze *ClinicalTrials.gov* (rekord nr NCT02494583, stan na dzień 12.08.2025);

2 jeden pacjent leczony PEMBRO+CTH był liczony w grupie PEMBRO (w monoterapii; grupa nieuwzględniona w analizie własnej).

Najważniejsze wyniki**Analiza skuteczności**

Mediana *follow-up* 29,4 mies., DCO 26.03.2019 (Shitara 2020)

Populacja ogólna: CPS ≥ 1

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N=257	PBO+CTH, N=250	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	12,5 (10,8; 13,9)	11,1 (9,2; 12,8)	HR = 0,85 (95% CI: 0,70; 1,03), p=0,05
	12-mies. OS (95% CI) [%]	52,9% (46,6%; 58,8%)	45,6% (39,3%; 51,6%)	-
PFS, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (5,7; 7,3)	6,4 (5,7; 7,0)	HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,02), p=0,04
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%)	125 (48,6%)	93 (37,2%)	-
	CR, n (%)	24 (9,3%)	14 (5,6%)	-
	PR, n (%)	101 (39%)	79 (32%)	-
	StD, n (%)	74 (29%)	104 (42%)	-
	PD, n (%)	19 (7%)	21 (8%)	-
	Nieemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	39 (15%)	32 (13%)	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	6,8 (5,5; 8,3)	6,8 (5,4; 8,2)	-
	12-mies. DoR	34%	20%	-
<u>Populacja ogólna: CPS ≥1, MSI-H</u>				
Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N=17	PBO+CTH, N=19	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (3,6; NDO)	8,5 (5,3; 20,8)	HR = 0,37 (95% CI: 0,14; 0,97)
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (3,6; NDO)	6,6 (4,4; 8,3)	-
Odpo- wiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%)	11 (64,7%)	7 (36,8%)	-
DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (2,3; NDO)	7,0 (2,0; NDO)	-
	12-mies. DoR	70%	43%	-
▪ Analiza w podgrupach wyodrębnionych z populacji CPS ≥1				
<u>Przeżycie całkowite (OS)</u>				
Podgrupa		n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH, HR (95% CI)	
Ogółem		422/507	0,85 (0,7; 1,03)	
Region geogra- ficzny	Europa, Ame- ryka Płn., Au- stralia	250/295	0,84 (0,65; 1,07)	
	Azja	101/125	0,78 (0,53; 1,16)	
	Reszta świata	71/87	1,00 (0,63; 1,16)	
Lek uwzględ- niony w sche- macie chemio- terapii	5-fluorouracyl	165/193	1,00 (0,73; 1,35)	
	Kapecytabina	257/314	0,77 (0,60; 0,98)	
Wiek	< 65	224/291	0,75 (0,59; 0,97)	
	≥65	178/216	0,96 (0,72; 1,29)	
Płeć	Płeć żeńska	115/133	0,89 (0,62; 1,29)	
	Płeć męska	307/374	0,84 (0,67; 1,05)	
Stan sprawno- ści wg ECOG	0	182/233	0,90 (0,67; 1,21)	
	1	239/273	0,79 (0,61; 1,01)	
Lokalizacja guza pierwot- nego	Żołądek	292/351	0,81 (0,65; 1,03)	
	GEJ	126/152	0,96 (0,67; 1,36)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

Podtyp histologiczny	Typ rozlany	157/195	0,59 (0,43; 0,82)
	Typ jelitowy	168/206	0,94 (0,69; 1,27)
	Mieszany	39/43	1,15 (0,61; 2,16)
Liczba miejsc przerzutowych	0-2	209/266	0,79 (0,6; 1,04)
	≥3	188/214	0,82 (0,61; 1,09)
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	96/129	0,98 (0,65; 1,46)
	Nie	322/374	0,82 (0,66; 1,02)
Wielkość guza (powyżej mediany)	Tak	177/209	0,73 (0,54; 0,98)
	Nie	185/218	0,90 (0,67; 1,20)

Subpopulacja pacjentów z CPS ≥10

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N=99	PBO+CTH, N=90	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	12,3 (9,5; 14,8)	10,8 (8,5; 13,8)	HR = 0,85 (95% CI: 0,62; 1,17), p=0,16
	12-mies. OS (95% CI) [%]	50,5% (40,3%; 59,8%)	46,7% (36,1%; 56,5%)	-
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	bd.	bd.	HR = 0,73 (95% CI: 0,53; 1,00)
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%)	52 (53%)	34 (38%)	-
	CR, n (%)	13 (13%)	4 (4%)	-
	PR, n (%)	39 (39%)	30 (33%)	-
	StD, n (%)	25 (25%)	39 (43%)	-
	PD, n (%)	10 (10%)	8 (9%)	-
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	12 (12%)	9 (10%)	-
DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,3 (4,5; 29,5)	6,8 (4,8; 8,7)	-
	12-mies. DoR	44%	23%	-

Mediana follow-up 54,3 mies., DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022).Populacja ogólna: CPS ≥1

Punkt końcowy		PEMBRO+CTH, N=257	PBO+CTH, N=250	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH
OS	I. zdarzeń, n (%)	89%	94%	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	12,5 (10,8; 13,9)	11,1 (9,2; 12,8)	HR = 0,85 (95% CI: 0,71; 1,02)
	24-mies. OS (95% CI) [%]	24,5%	18,8%	-

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

	I. zdarzeń, n (%)	93%	96%	-
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (5,8; 7,8)	6,5 (5,7; 7,1)	HR = 0,84 (95% CI: 0,70; 1,01)
Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 10				
	I. zdarzeń, n (%)	83%	94%	-
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	12,3 (9,5; 14,8)	10,8 (8,5; 13,8)	HR = 0,76 (95% CI: 0,56; 1,03)
	24-mies. OS (95% CI) [%]	28,3%	21,1%	-
PFS	I. zdarzeń, n (%)	86%	98%	-
	Mediana (95% CI) [mies.]	5,8 (5,6; 8,2)	6,2 (5,4; 7,0)	HR = 0,71 (95% CI: 0,52; 0,96)

Analiza bezpieczeństwa

Mediana follow-up 29,4 mies., DCO 26.03.2019 (Shitara 2020)

- Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N=250	PBO+CTH, N=244
TEAEs	244 (97,6%)	240 (98,4%)
TRAEs	235 (94,0%)	224 (91,8%)
TRAEs ≥ 3 stopnia	183 (73,2%)	169 (69,3%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	69 (27,6%)	44 (18,0%)
TRAEs prowadzące do zgonu	5 (2,0%)	3 (1,2%)
AEs o podłożu immunologicznym	60 (24,0%)	19 (7,8%)
AEs o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia	14 (5,6%),	4 (1,6%),
AEs o podłożu immunologicznym, prowadzące do zakończenia leczenia	11 (4,4%),	2 (0,8%),
AEs o podłożu immunologicznym, prowadzące do zgonu	1 (0,4%)	1 (0,4%)

- Najczęstsze TRAEs

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N=250		PBO+CTH, N=244	
	Dowolny stopień	3-5 stopień	Dowolny stopień	3-5 stopień
Nudności	145 (58,0%)	19 (7,6%)	120 (49,2%)	18 (7,4%)
Zmęczenie	90 (36,0%)	19 (7,6%)	63 (25,8%)	14 (5,7%)
Niedokrwistość	90 (36,0%)	30 (12,0%)	80 (32,8%)	35 (14,3%)
Neutropenia	88 (35,2%)	63 (25,2%)	95 (38,9%)	68 (27,9%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje *Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022*)

Spadek apetytu	75 (30,0%)	11 (4,4%)	74 (30,3%)	17 (7,0%)
Wymioty	66 (26,4%)	12 (4,8%)	71 (29,1%)	14 (5,7%)
Biegunka	63 (25,2%)	12 (4,8%)	62 (25,4%)	14 (5,7%)
Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	59 (23,6%)	12 (4,8%)	44 (18,0%)	8 (3,3%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	56 (22,4%)	34 (13,6%)	37 (15,2%)	22 (9,0%)
Zapalenie błony śluzowej	41 (16,4%)	11 (4,4%)	34 (13,9%)	15 (6,1%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	32 (12,8%)	3 (1,2%)	15 (6,1%)	0 (0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	31 (12,4%)	11 (4,4%)	34 (13,9%)	9 (3,7%)
Zmniejszenie liczby leukocytów	30 (12,0%)	7 (2,8%)	24 (9,8%)	10 (4,1%)
Wysypka	27 (10,8%)	1 (0,4%)	10 (4,1%)	0 (0,0%)
Małopłytkowość	27 (10,8%)	7 (2,8%)	24 (9,8%)	6 (2,5%)
Niedoczynność tarczycy	26 (10,4%)	1 (0,4%)	7 (2,9%)	0 (0,0%)
Astenia	26 (10,4%)	9 (3,6%)	39 (16,0%)	10 (4,1%)
Neuropatia obwodowa	26 (10,4%)	4 (1,6%)	15 (6,1%)	2 (0,8%)
Podwyższenia stężenia kreatyniny w krwi	25 (10,0%)	0 (0,0%)	31 (12,7%)	1 (0,4%)
Hipomagnezemia	24 (9,6%)	8 (3,2%)	22 (9,0%)	8 (3,3%)
Zaparcia	23 (9,2%)	0 (0,0%)	26 (10,7%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	23 (9,2%)	8 (3,2%)	16 (6,6%)	2 (0,8%)
Spadek masy ciała	23 (9,2%)	2 (0,8%)	15 (6,1%)	1 (0,4%)
Zaburzenia smaku (dysgeuzja)	22 (8,8%)	0 (0,0%)	26 (10,7%)	0 (0,0%)
Leukopenia	21 (8,4%)	6 (2,4%)	24 (9,8%)	1 (0,4%)
Świąd	18 (7,2%)	0 (0,0%)	8 (3,3%)	0 (0,0%)
Alopecja	17 (6,8%)	0 (0,0%)	11 (4,5%)	0 (0,0%)
Szumy uszne	16 (6,4%)	0 (0,0%)	18 (7,4%)	1 (0,4%)
Hipokaliemia	16 (6,4%)	4 (1,6%)	20 (8,2%)	10 (4,1%)
Suchość skóry	12 (4,8%)	0 (0,0%)	10 (4,1%)	0 (0,0%)
Zawroty głowy	12 (4,8%)	1 (0,4%)	9 (3,7%)	1 (0,4%)
Odwodnienie	12 (4,8%)	7 (2,8%)	16 (6,6%)	6 (2,5%)
Hiperpigmentacja skóry	12 (4,8%)	0 (0,0%)	6 (2,5%)	0 (0,0%)
▪ AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem				
Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N=250		PBO+CTH, N=244	
Niedoczynność tarczycy	29 (12%)		10 (4%)	
Nadczynność tarczycy	11 (4%)		0 (0%)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	8 (3%)	1 (0.4%)
Zapalenie okrężnicy	9 (4%)	1 (0.4%)
Zapalenie wątroby	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Zapalenie mięśni	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie nerek	1 (0.4%)	0 (0%)
Zapalenie trzustki	0 (0%)	1 (0.4%)
Poważne reakcje skórne	4 (2%)	1 (0.4%)
Niewydolność kory nadnerczy	2 (1%)	1 (0.4%)
Zapalenie mózgu	0 (0%)	0 (0%)
Zapalenie przysadki mózgowej	1 (0.4%)	0 (0%)
Zapalenie tarczycy	2 (1%)	0 (0%)
Cukrzyca typu 1	2 (1%)	0 (0%)
Reakcje związane z wlewem	2 (1%)	3 (1%)

Mediana follow-up 54,3 mies., DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022).

- Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CTH, N=250	PBO+CTH, N=244
TEAEs	244 (97,6%)	240 (98,4%)
TEAEs 3-5 stopnia	212 (84,8%)	201 (82,4%)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	85 (34,0%)	58 (23,8%)
TEAEs prowadzące do zgonu	17 (6,8%)	13 (5,3%)
TRAEs	235 (94,0%)	224 (91,8%)
TRAEs 3-5 stopnia	183 (73,2%)	169 (69,3%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	69 (27,6%)	44 (18,0%)
TRAEs prowadzące do zgonu	5 (2,0%)	3 (1,2%)

Uwagi

- W badaniu oceniano trzy grupy chorych, otrzymujących pembrolizumab w monoterapii, pembrolizumab + chemioterapię albo placebo + chemioterapię. Zastosowanie pembrolizumabu w monoterapii nie stanowiło przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej i nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tej interwencji ani porównań z udziałem tego ramienia. W niniejszej tabeli podano wyłącznie informacje dotyczące porównania ramion PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.
- Randomizacja centralna, przeprowadzona za pomocą *lvRS/lwRS*, w stosunku 1:1 do grup PEMBRO, PEMBRO+CTH lub PBO+CTH ze stratyfikacją, względem następujących czynników: region geograficzny (Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Północna i Australia vs Azja vs reszta świata); status choroby: nieresekcyjna, miejscowo zaawansowana vs przerzutowa; pochodna fluoropirymidyny wskazana przez badacza przed randomizacją, jako składowa schematu chemioterapii: 5-fluorouracyl vs kapecytabina

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022)

- W grupach terapii skojarzonych (PEMBRO+CTH i PBO+CTH) zastosowano zaślepienie obejmujące pacjentów, personel ośrodka oraz reprezentantów sponsora badania. Pembrolizumab i dopasowane do niego placebo były przygotowywane i wydawane przez niezależnego farmaceutę lub inny, wykwalifikowany personel ośrodka, w sposób uniemożliwiający odślepienie pacjentów i badaczy.
- Źródła danych: publikacje Shitara 2020 (publikacja główna, wyniki analizy końcowej: ocena skuteczności i bezpieczeństwa; DCO 26.03.2019, mediana okresu obserwacji 29,4 mies.), Chao 2021 (dodatkowe wyniki dla analizy końcowej [DCO 26.03.2019], szczegółowa analiza skuteczności w podgrupie pacjentów z nowotworami z MSI-H), Zhao 2022 (dodatkowe wyniki dla analizy końcowej [DCO 26.03.2019], analiza przeżycia w podgrupie pacjentów z niską ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, dane nieuwzględnione w publikacji głównej), doniesienie konferencyjne Wainberg 2022 (wyniki zaktualizowane po dodatkowych 25 miesiącach obserwacji od daty odcięcia do analizy końcowej: ocena skuteczności i bezpieczeństwa; DCO 19.04.2021, mediana okresu obserwacji 54,3 mies.), CT 2025 (rekord z rejestru badań klinicznych; dane niedostępne w innych źródłach: analiza HRQoL, ocena po 18 tygodniach od rozpoczęcia leczenia).

16.10.3KEYNOTE-059Tabela 117. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-059.**KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja Bang 2019; doniesienia Bang 2017, Wainberg 2017, Wainberg 2019)**

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne, wielokohortowe badanie kliniczne II fazy bez randomizacji, bez grupy kontrolnej (<i>single-arm</i>)		
Zaślepienie	Brak.		
Skala NICE	7/8 [brak pkt. za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów]	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	57 w 17 krajach (kohorta 2: 10 ośrodków w Korei Płd., Japonii, Izraelu, USA, Francji)	Sponsor	Merck Sharp & Dohme Corp., spółka zależna Merck & Co.
Okres obserwacji	DCO: 19.10.2016, mediana FU 12,2 mies. (zakres: 1,8-19,6) (Bang 2017). DCO: 21.04.2017, mediana FU 13,8 mies. (zakres: 1,8-24,1) (Bang 2019). DCO: 21.04.2017, mediana FU 14 mies. (zakres: 2-24) (Wainberg 2017). DCO: 08.08.2018, mediana FU 14 mies. (zakres: 2-40) (Wainberg 2019).		
Oszacowanie wielkości próby	Kohorta 2: Wielkość próby oszacowano na podstawie doświadczenia klinicznego. Zaplanowano włączenie około 18 pacjentów, aby zapewnić dwustronny 95% przedział ufności (CI) dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs).		
Analiza statystyczna	Analiza bezpieczeństwa i skuteczności w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Analiza bezpieczeństwa przy użyciu statystyk opisowych. ORR i DCR z 95% CI obliczono metodą dokładną opartą na rozkładzie dwumianowym (metoda Cloppera-Pearsona). Pacjentów z brakującymi danymi uznano za nieodpowiadających na leczenie (<i>nonresponders</i>). Punkty końcowe typu czas do zdarzenia oszacowano metodą Kaplana-Meiera, z cenzorowaniem w momencie ostatniej dostępnej oceny dla pacjentów z brakującymi danymi.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • Ocena bezpieczeństwa. Drugorzędowe punkty końcowe:		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

- Odpowiedź na leczenie (ORR) wg RECIST v. 1.1 w ocenie centralnej – Całkowita odpowiedź (CR) + częściowa odpowiedź (PR); odpowiedź potwierdzona w powtórnej ocenie radiologicznej ≥ 4 tygodnie po pierwszej udokumentowanej odpowiedzi
- DCR – kontrola choroby – Całkowita odpowiedź (CR) + częściowa odpowiedź (PR) + stabilna choroba (StD) utrzymująca się przez ≥ 6 miesięcy
- PFS
- OS
- Ocena związku pomiędzy ekspresją PD-L1 a skutecznością.

Interwencja i komparatory**Kohorta 2:**

- **PEMBRO+CTH:** pembrolizumab 200 mg IV, w ciągłym wlewie trwającym 30 min., w 1 dniu; cisplatyna 80 mg/m² pc. w 1 dniu (do 6 cykli) i 5-fluorouracyl 800 mg/m² pc. w dniach 1-5 każdego 3-tygodniowego cyklu (lub kapecytabina 1000 mg/m² pc. 2x dziennie doustnie, w dniach 1-14 każdego cyklu w Japonii).
- Redukcja dawki pembrolizumabu nie była dozwolona.
- Dozwolone były do 2 redukcji dawek leków w ramach CTH. W razie konieczności 3 redukcji konieczne było zakończenie leczenia.
- Leczenie kontynuowano do 35 cykli (około 2 lata) lub do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby (PD), nieakceptowalnej toksyczności, całkowitej odpowiedzi lub decyzji pacjenta lub badacza o wycofaniu z badania. Pacjenci stabilni klinicznie z radiograficzną PD mogli kontynuować leczenie wg decyzji badacza do czasu potwierdzonej PD.
- Pacjenci z kohorty 2, którzy zakończyli stosowanie CTH mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem, jeśli nie spełnili kryteriów zakończenia leczenia.

Populacja

Kryteria włączenia	▪ Chorych włączano w okresie od 02.03.2015 do 14.12.2015 r. ▪ Wcześniej nieleczony nawracający lub przerzutowy, zaawansowany rak żołądka (GC), rak połączenia przełykowo-żołądkowego (GEJ), potwierdzony histologicznie lub cytologicznie. ▪ Brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby zaawansowanej. ▪ Wiek ≥ 18 lat. ▪ Choroba mierzalna wg RECIST v.1.1 w ocenie centralnej. ▪ Status HER2-ujemny. ▪ Status ECOG 0-1. ▪ Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące. ▪ Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych. ▪ Kohorta 2: pacjenci musieli dostarczyć nową lub archiwalną tkankę guza do analizy PD-L1. Dodatni status PD-L1 zdefiniowano jako CPS ≥ 1, gdzie CPS to liczba komórek PD-L1-dodatnich (komórek guza, limfocytów i makrofagów) podzielona przez całkowitą liczbę komórek guza pomnożona przez 100.				
Kryteria wykluczenia	▪ Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat ▪ Niedobór odporności ▪ Przyjmowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub innych leków immunosupresyjnych w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania ▪ Aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ▪ Aktywne, nieinfekcyjne zapalenia płuc w wywiadzie ▪ Aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego ▪ Wcześniejsze leczenie lekami ukierunkowanymi na PD-1, PD-L1 lub PD-L2				
Charakterystyka populacji	Liczba mężczyzn (%)	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Stadium przerzutowe	Ekspresja PD-L1
Kohorta 2, N=25	16 (64,0%)	64 (21-82)	0: 15 (60,0%)	M0: 1 (4,0%)	CPS ≥ 1 : 16 (64,0%)
			1: 10 (40,0%)	M1: 24 (96,0%)	CPS <1: 8 (32,0%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

	Przebyta operacja raka żołądka: 5 (20,0%)	Status nieznan: 1 (4,0%)
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy; badanie bez grupy kontrolnej.	
	Do kohorty 2 włączono 25 pacjentów.	
	DCO: 19.10.2016, zakończenie leczenia: 21 (84%):	
	– Radiologiczna PD: 16 (64%)	
	DCO 21.04.2017 r., zakończenie leczenia: 22 (88,0%):	
Przepływ chorych	– Radiologiczna PD: 12 (48,0%)	
	– Kliniczna PD: 6 (24,0%)	
	– Decyzja badacza: 3 (12,0%)	
	– Zgon: 1 (4,0%)	
	Kontynuacja leczenia: 3 (12,0%).	

Wyniki

Analiza skuteczności, kohorta 2: PEMBRO+CTH, N=25

Bang 2019, DCO: 21.04.2017, mediana FU 13,8 mies. (zakres: 1,8-24,1)

- Czas ekspozycji na pembrolizumab, mediana (zakres) [mies.]: 7,1 (0,8-23,8)
- Liczba podań pembrolizumabu, mediana (zakres): 10 (2-35)

Populacja ITT,

- potwierdzona ORR: 15 (60,0%) [95% CI: 38,7; 78,9]
- DCR: 20 (80,0%) [95% CI: 59,3; 93,2]
- Najlepsza odpowiedź na leczenie
 - CR: 1 (4,0%) [95% CI: 0,1; 20,4]
 - PR: 14 (56,0%) [95% CI: 34,9; 75,6]
 - StD: 8 (32,0%) [95% CI: 14,9; 53,5]
 - PD: 1 (4,0%) [95% CI: 0,1; 20,4]
 - Niemożliwa do oceny: 1 (4,0%) [95% CI: 0,1; 20,4]
- Czas do wystąpienia odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]: 2,1 (1,9-3,7)
- Czas trwania odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]: 4,6 (2,6-20,3), w momencie DCO odpowiedź utrzymywała się u 2/15 (13,3%), z czasem trwania 20,0 i 20,3 mies.
- Żaden pacjent w kohorcie 2 nie miał guzów o wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej
- Redukcja zmiany docelowej, w stos. do wartości początkowej: u wszystkich 24 (100%) z chorobą mierzalną wyjściowo i ≥ 1 oceną w późniejszym okresie; redukcja występowała w ciągu kilku miesięcy
- PFS, mediana (95% CI) [mies.]: 6,6 (5,9; 10,6)
- 6-mies. PFS: 68,0%
- OS, mediana (95% CI) [mies.]: 13,8 (8,6; NO)
- 12-mies. OS: 52%
- 18-mies. OS: 48%

Odpowiedź na leczenie w podgrupach PD-L1 CPS (<i>Bang 2019</i>)	PD-L1 CPS ≥ 1 , n = 16		PD-L1 CPS <1, n = 8	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

ORR	11	68,8 (41,3; 89,0)	3	37,5 (8,5; 75,5)
DCR	13	81,3 (54,4; 96,0)	6	75,0 (34,9; 96,8)
Najlepsza odpowiedź na leczenie				
CR	0	0,0 (0,0; 20,6)	1	12,5 (0,3; 52,7)
PR	11	68,8 (41,3; 89,0)	2	25,0 (3,2; 65,1)
StD	4	25,0 (7,3; 52,4)	4	50,0 (15,7; 84,3)
PD	1	6,3 (0,2; 30,2)	0	0,0 (0,0; 36,9)
Niemożliwa do oceny	0	0,0 (0,0; 21,8)	1	12,5 (0,3; 52,7)
Czas do wystąpienia odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]	2,1 (1,9-3,5)		3,6 (2,1-3,7)	
Czas trwania odpowiedzi, mediana (zakres) [mies.]	4,6 (3,2-20,3)		5,4 (2,8-12,0)	
OS, mediana (95% CI) [mies.]	11,1 (5,4; 22,3)		19,8 (18; NO)	
Odpowiedź na leczenie (<i>Bang 2019</i>)	Pembrolizumab + cisplatyna + 5FU		Pembrolizumab + cisplatyna + kape-cytabina	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
ORR	11	57,9 (33,5; 79,7)	4	66,7 (22,3; 95,7)
DCR	15	78,9 (54,4; 93,9)	5	83,3 (35,9; 99,6)
Najlepsza odpowiedź na leczenie				
CR	0	0,0 (0,0; 17,6)	1	16,7 (0,4; 64,1)
PR	11	57,9 (33,5; 79,7)	3	50,0 (11,8; 88,2)
StD	6	31,6 (12,6; 56,6)	2	33,3 (4,3; 77,7)
PD	1	5,3 (0,1; 26,0)	0	0,0 (0,0; 45,9)
Niemożliwe do oceny	1	5,3 (0,1; 26,0)	0	0,0 (0,0; 45,9)

Bang 2017, DCO: 19.10.2016, mediana FU 12,2 mies. (zakres: 1,8-19,6)

	ITT, N = 25	PD-L1 CPS ≥1, n = 16	PD-L1 CPS <1, n = 8
ORR, n (%) [95% CI]	15 (60%) [38,7; 78,9]	11 (68,8%) [41,3; 89,0]	3 (37,5%) [8,5; 75,5]
StD, n (%) [95% CI]	8 (32,0%) [14,9; 53,5]		
PD, n (%) [95% CI]	1 (4,0%) [0,1; 20,4]		
Niemożliwa do oceny, n (%) [95% CI]	1 (4,0%) [0,1; 20,4]		
DOR, mediana (zakres) [mies.]	4,6 (2,6-14,4)	4,6 (3,2-14,4)	5,4 (2,8-8,3)
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	6,6 (5,9; 10,6)		
OS, mediana (95% CI) [mies.]	13,8 (7,3; NO)		

Wainberg 2019, DCO: 08.08.2018, mediana FU 14 mies. (zakres: 2-40)**KEYTRUDA®**
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

	ITT, N = 25	PD-L1 CPS ≥ 1 , n = 16	PD-L1 CPS < 1 , n = 8
Potwierdzona ORR, n (%) [95% CI]	15 (60%) [39; 79]	12 (73,3%) [45; 92]	3 (37,5%) [9; 76]
DOR, mediana (zakres) [mies.]	4,6 (3-37)		
1-letnie OS	52%		
2-letnie OS	32%		

Analiza bezpieczeństwa, kohorta 2: PEMBRO+CTH, N=25

Bang 2019, DCO: 21.04.2017, mediana FU 13,8 mies. (zakres: 1,8-24,1)

- TRAEs 3-4 stopnia: 19 (76,0%), żadne nie skutkowało zgonem
- TRAEs 4 stopnia: 1 (4,0%), zmniejszona liczba neutrofilii
- Zakończenie (*discontinuation*) leczenia z powodu TRAEs związanych z CTH: 3 (12,0%), zapalenie jamy ustnej 3 stopnia, niedosłuch 2 stopnia i podwyższony poziom kreatyniny 1 stopnia
- Zakończenie (*discontinuation*) leczenia z powodu TRAEs związanych z PEMBRO: 0
- AEs o podłożu immunologicznym: 12 (48,0%), 5 (41,7%) otrzymało kortykosteroidy ogólnoustrojowe
- AEs o podłożu immunologicznym 3 stopnia: 4 (16,0%)
- AEs o podłożu immunologicznym 4-5 stopnia: 0

TRAEs wyst. u $\geq 10\%$ pacj. i TRAEs 3 stopnia wyst. u ≥ 1 pacj. w kohorcie 2 (<i>Bang 2019</i>)	Kohorta 2, N=25	
	AEs ogółem	AEs 3 stopnia
Ogółem	25 (100,0%)	15 (60,0%)
<u>Hematologiczne</u>		
Zmniejszona liczba neutrofilii	21 (84,0%)	12 (48,0%)
Niedokrwistość	5 (20,0%)	2 (8,0%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	8 (32,0%)	2 (8,0%)
Zmniejszona liczba leukocytów	4 (16,0%)	1 (4,0%)
Gorączka neutropeniczna	1 (4,0%)	1 (4,0%)
<u>Niehematologiczne</u>		
Mdłości	13 (52,0%)	1 (4,0%)
Zapalenie jamy ustnej	13 (52,0%)	5 (20,0%)
Zmniejszony apetyt	11 (44,0%)	2 (8,0%)
Zmęczenie	8 (32,0%)	2 (8,0%)
Biegunka	8 (32,0%)	0
Zaburzenia smaku	7 (28,0%)	0
Zaparcia	6 (24,0%)	0
Wymioty	6 (24,0%)	0
Czkawka	5 (20,0%)	0
Złe samopoczucie	5 (20,0%)	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	4 (16,0%)	2 (8,0%)
Łysienie	4 (16,0%)	0
Obwodowa neuropatia czuciowa	4 (16,0%)	0
Nadczynność tarczycy	4 (16,0%)	0
Wysypka grudkowo-plamkowa lub wysypka	4 (16,0%)	2 (8,0%)
Gorączka	3 (12,0%)	1 (4,0%)
Utrata masy ciała	3 (12,0%)	1 (4,0%)
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	3 (12,0%)	0
Zapalenie błon śluzowych	3 (12,0%)	0
Neuropatia obwodowa	3 (12,0%)	0
Zwiększona masa ciała	3 (12,0%)	0
Hipofosfatemia	1 (4,0%)	1 (4,0%)
Polimialgia reumatyczna	1 (4,0%)	1 (4,0%)

TRAEs występujące u ≥10% pacjentów w kohorcie 2 (*Bang 2019*)**Kohorta 2, N=25**

	AEs ogółem	AEs 3 stopnia	AEs 4 stopnia
TRAEs związane z chemioterapią			
Neutropenia	21 (84,0%)	12 (48,0%)	4 (16,0%)
Mdłości	13 (52,0%)	1 (4,0%)	0
Zapalenie jamy ustnej	13 (52,0%)	4 (16,0%)	0
Zmniejszony apetyt	11 (44,0%)	2 (8,0%)	0
Biegunka	8 (32,0%)	0	0
Zmęczenie	7 (28,0%)	1 (4,0%)	0
Wymioty	6 (24,0%)	0	0
Zaburzenia smaku	6 (24,0%)	0	0
Czkawka	5 (20,0%)	0	0
Złe samopoczucie	5 (20,0%)	0	0
Zaparcia	5 (20,0%)	0	0
Niedokrwistość	5 (20,0%)	2 (8,0%)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	8 (32,0%)	2 (8,0%)	0
Zmniejszona liczba białych krwinek	4 (16,0%)	1 (4,0%)	0
Obwodowa neuropatia czuciowa	4 (16,0%)	0	0
Łysienie	4 (16,0%)	0	0
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	4 (16,0%)	2 (8,0%)	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja Bang 2019; doniesienia Bang 2017, Wainberg 2017, Wainberg 2019)

Zapalenie błon śluzowych	3 (12,0%)	0	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	3 (12,0%)	0	0
Neuropatia obwodowa	3 (12,0%)	0	0
Zmniejszona masa ciała	3 (12,0%)	1 (4,0%)	0
Zwiększona masa ciała	3 (12,0%)	0	0
TRAEs związane z pembrolizumabem			
Nadczynność tarczycy	4 (16,0%)	0	0
Zapalenie jamy ustnej	3 (12,0%)	2 (8,0%)	0
Zaburzenia smaku	3 (12,0%)	0	0
Wysypka plamisto-grudkowa	3 (12,0%)	1 (4,0%)	0
Ciężkie TRAEs związane z chemioterapią Kohorta 2, N=25			
Ogółem	4 (12,0%)		
Zapalenie jamy ustnej	3 (12,0%)		
Zmniejszony apetyt	2 (8,0%)		
Napady padaczkowe	1 (4,0%)		
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	1 (4,0%)		
Ciężkie TRAEs związane z pembrolizumabem			
Ogółem	3 (12,0%)		
Zapalenie jamy ustnej	2 (8,0%)		
Wysypka plamisto-grudkowa	2 (8,0%)		
Gorączka	1 (4,0%)		
Napady padaczkowe	1 (4,0%)		
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	1 (4,0%)		
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia (<i>interruption</i>) Kohorta 2, N=25			
związane z chemioterapią			
Ogółem	21 (84,0%)		
Neutropenia	15 (60,0%)		
Zmniejszony apetyt	4 (16,0%)		
Zapalenie jamy ustnej	2 (8,0%)		
Zmęczenie	2 (8,0%)		
Złe samopoczucie	1 (4,0%)		
Neutropenia z gorączką	1 (4,0%)		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

Niedokrwistość	1 (4,0%)
Zapalenie tkanki łącznej	1 (4,0%)
Reakcja związana z wlewem	1 (4,0%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (4,0%)
Zmniejszona masa ciała	1 (4,0%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	1 (4,0%)
związane z pembrolizumabem	
Ogółem	6 (24,0%)
Neutropenia	1 (4,0%)
Zapalenie jamy ustnej	1 (4,0%)
Zapalenie jelita grubego	1 (4,0%)
Podwyższona aktywność AST	1 (4,0%)
Zapalenie mięśni	1 (4,0%)
Polimialgia reumatyczna	1 (4,0%)
Twardzina	1 (4,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	1 (4,0%)
AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem	
	Kohorta 2, N=25
	AEs ogółem
	AEs 3 stopnia*
Ogółem	12 (48,0%)
Nadczynność tarczycy	4 (16,0%)
Ciężkie reakcje skórne ^	3 (12,0%)
Niedoczynność tarczycy	2 (8,0%)
Zapalenie jelita grubego	1 (4,0%)
Reakcja związana z infuzją	1 (4,0%)
Zapalenie mięśni	1 (4,0%)
Zapalenie nerek	1 (4,0%)
Zapalenie płuc	1 (4,0%)
Zapalenie tarczycy	1 (4,0%)
* Nie wystąpiły żadne reakcje immunologiczne ani reakcje związane z infuzją stopnia 4/5.	
^ Obejmują wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową i erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową.	
Bang 2017, DCO: 19.10.2016, mediana FU 12,2 mies. (zakres: 1,8-19,6)	
▪ TRAEs 3-4 stopnia: 19 (76,0%), żadne nie skutkowało zgonem	
▪ Zakończenie leczenia z powodu TRAEs związanych z CTH: 3 (12,0%), zapalenie jamy ustnej 3 stopnia, niedosłuch 2 stopnia i podwyższony poziom kreatyniny 1 stopnia	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

KEYNOTE-059 (NCT02335411; publikacja *Bang 2019*; doniesienia *Bang 2017*, *Wainberg 2017*, *Wainberg 2019*)

Wainberg 2019, DCO: 08.08.2018, mediana FU 14 mies. (zakres: 2-40)

- TRAEs 3-5 stopnia: 20 (80%)
- Zakończenie leczenia z powodu TRAEs: 3 (12%)

Uwagi

- Badanie prowadzone zgodnie z Dobrą Praktyką Klinikzną i Deklaracją Helsińską. Protokół zatwierdzony przez komisje etyczne. Wszyscy chorzy dostarczyli podpisaną zgodę na udział w badaniu.
- Guzy oceniano za pomocą TK lub MRI 9 tyg. po rozpoczęciu leczenia, potem co 6 tyg. przez 1 rok, a następnie co 9 tyg. (lub częściej w razie potrzeby). Odpowiedź na leczenie była potwierdzana w ocenie radiograficznej ≥ 4 tyg. po pierwszym jej stwierdzeniu. Pacjenci byli monitorowani co 12 tygodni pod kątem przeżycia, aż do zgonu, wycofania zgody lub zakończenia badania.
- Pacjentów monitorowano pod kątem AEs do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leczenia (90 dni w przypadku SAE i zdarzeń o znaczeniu klinicznym). AE klasyfikowano wg kryteriów NCI-CTCAE wersja 4.0.
- W doniesieniu *Wainberg 2017* zaprezentowano wyniki takie jak w publikacji *Bang 2019*.

16.10.4 CheckMate-649

Tabela 118. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *CheckMate-649*.

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje *Janjigian 2021*, *Shitara 2022*, *Moehler 2023*, *Janjigian 2024*; doniesienia konferencyjne *Elimova 2024* oraz *Janjigian 2025*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane badanie kliniczne III fazy, z równoległą grupą kontrolną, bez zaślepienia.		
Zaślepienie	Brak.		
Skala Jadad	3 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	175 w 29 krajach w Azji, Australii, Europie, Ameryce Płn. i Ameryce Pd.	Sponsor	Bristol-Myers Squibb we współpracy z Ono Pharmaceutical
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i>: ▪ DCO 27.05.2020: 13,1 mies. (IQR: 6,7-19,1) w grupie NIVO+CTH i 11,1 mies. (IQR: 5,8-16,1) w grupie CTH; minimalny FU 12,1 mies. (<i>Janjigian 2021</i>) ▪ DCO 27.05.2021: minimalny FU 24,0 mies. (<i>Shitara 2022</i>) ▪ DCO 07.2021: (<i>Moehler 2023</i>) ▪ DCO 31.05.2022: 47,4 mies. (zakres: 36,2-61,5) w grupie NIVO+CTH, 47,3 mies. (zakres: 36,6-61,3) w grupie; minimalny FU 36,2 mies. (<i>Janjigian 2024</i>) ▪ Minimalny FU 48 mies. (doniesienie <i>Elimova 2024</i>) ▪ Minimalny FU 60 mies. (doniesienie <i>Janjigian 2025</i>)		
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość głównej populacji (PD-L1 CPS ≥ 5) oszacowano na 554 chorych, przy założeniu częstości występowania PD-L1 CPS ≥ 5 na poziomie 35% (na podstawie dostępnych ograniczonych danych). W analizie zastosowano model przeżycia, który zakładał, że przez pierwsze 6 mies. nie będzie efektów, a potem będzie stały efekt HR = 0,65, tzw. model o odcinkowo stałym ryzyku (<i>piecewise survival model</i>). Co zapewniało oszacowany średni HR = 0,74. W momencie analizy końcowej OS, oszacowano że 466 zdarzeń (zgonów) zapewni ok. 85% moc. Również HR również modelowano w ten sposób, z oszacowanym stałym HR = 0,56 („<i>delayed effect</i>” dla pierwszych 3 lub 6 miesięcy). W minimalnych 12 mies. okresie		

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

obserwacji, oczekiwana liczba zdarzeń PFS została oszacowana na 497 zdarzeń dla 3 mies. z mocą ok 99% i 506 dla 6 mies. z mocą ok 60%.

W trakcie rekrutacji odsetek osób z ekspresją PD-L1 w guzie lub bez niej będzie monitorowany w sposób zbiorczy i może zostać ponownie oceniony, jeśli nie odzwierciedla założeń badania (tj. osoby z ekspresją PD-L1 w guzie $\geq 1\%$ stanowią około 40% wszystkich uczestników).

Zgodnie z Poprawką 23, ekspresja PD-L1 została uwzględniona w analizie punktacji CPS. Jednak współczynnik stratyfikacji punktacji proporcji guza (TPS) pozostaje niezmienny dla zapewnienia spójności.

Analiza statystyczna

Analiza hierarchiczna. W badaniu obecne 2 główne punkty końcowe: OS i PFS w populacji z PD-L1 CPS ≥ 5 . Dla analizowanych punktów końcowych dwustronne poziomy istotności wyniosły dla OS $p=0,03$, dla PFS $p=0,02$. Po stwierdzeniu wyższości OS u pacjentów z CPS PD-L1 ≥ 5 , OS testowano hierarchicznie u pacjentów z CPS PD-L1 ≥ 1 ($p=0,015$), a następnie w pop. ITT ($p=0,015$). Badanie zaprojektowano tak, aby ostateczna (*final*) analiza PFS i pośrednia (*interim*) analiza OS zostały ocenione po ≥ 12 miesiącach obserwacji, a ostateczna analiza OS po ≥ 24 miesiącach obserwacji.

Populacja ITT – wszyscy chorzy poddani randomizacji do grup NIVO+CTH lub CTH.

Główna populacja – populacja poddana randomizacji, z PD-L1 CPS ≥ 5 .

Odpowiedź obiektywna oceniana w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy mieli ≥ 1 mierzalną zmianę lub ≥ 1 zmianę docelową.

Analiza bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali leczenie.

Analiza jakości życia – w populacji chorych poddanych randomizacji, z PD-L1 CPS ≥ 5 , którzy mieli wykonaną ocenę FACT-Ga na początku badania (dzień 1, przed administracją pierwszej dawki leku) i ≥ 1 kolejną ocenę w trakcie leczenia.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny u chorych z PD-L1 CPS ≥ 5
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze; ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, u chorych z PD-L1 CPS ≥ 5

Drugorzędowe punkty końcowe:

- OS w populacji chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 i ITT
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1 w różnych podgrupach PD-L1 CPS

Eksploacyjne punkty końcowe:

- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*) definiowany jako czas od pierwszej częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie do pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze, ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1
- PROs (*Patient-Reported Outcomes*), ocena stanu zdrowia i jakości życia (HRQoL) za pomocą kwestionariuszy FACT-Ga, EQ – TTSD [*time to symptom deterioration*, czas do pogorszenia objawów], TTDD [*time to definitive deterioration*, czas do definitywnego pogorszenia]
- Ocena bezpieczeństwa

Punkty końcowe

Interwencja i komparatory

- **NIVO+CTH:** niwolumab w stałej dawce + chemioterapia [NIVO 360 mg + XELOX Q3W lub NIVO 240 mg + FOLFOX Q2W].
 - **NIVO+XELOX:** niwolumab 360 mg IV w ciągłym wlewie trwającym 30 min., w dniu 1 każdego cyklu, co 3 tygodnie (Q3W) + schemat XELOX
 - **NIVO+FOLFOX:** niwolumab 240 mg IV w ciągłym wlewie trwającym 30 min., w dniu 1 każdego cyklu, co 2 tygodnie (Q2W) + schemat FOLFOX
- **NIVO+IPI:** niwolumab 1 mg/kg mc.+ ipilumab 3 mg/kg mc. Q3W $\times 4$ cykle, potem niwolumab w monoterapii 240 mg Q2W; **ramię zostało zamknięte do włączenia 05.06.2018 r.** Osoby przydzielone do tej grupy przed 5 czerwca 2018 r. lub w tym dniu będą nadal otrzymywać przydzielone leczenie zgodnie z protokołem, a dane z badania pozostaną zaślepione aż do planowanej analizy pierwotnej. Wyniki dla tej grupy będą opublikowane w późniejszym terminie.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

- **CTH:** XELOX Q3W lub FOLFOX Q2W
- **XELOX:** oksaliplatyna 130 mg/m² pc. IV w dniu 1 każdego cyklu + kapecytabiną 1000 mg/m² pc. doustnie 2x dziennie w dniach 1-14 każdego cyklu, co 3 tygodnie (Q3W)
- **FOLFOX:** oksaliplatyna 85 mg/m² pc. + leukoworyna 400 mg/m² pc. + fluorouracyl 400 mg/m² pc. IV w dniu 1 każdego cyklu, i fluorouracyl 1200 mg/m² pc. IV w ciągłym wlewie trwającym 24h (lub zgodnie z lokalnymi normami) w dniach 1 i 2 każdego cyklu, co 2 tygodnie (Q2W).
- Premedykacja zazwyczaj nie jest wymagana w pierwszym cyklu. W kolejnych cyklach można zastosować odpowiednią premedykację zgodnie z lokalnymi standardami.
- Kapecytabina musi być podawana z jedzeniem.
- Zabroniona zamiana (*crossover*) schematów leczenia XELOX i FOLFOX.
- Leczenie niwolumabem kontynuowano max 2 lata. Chemioterapia będzie podawana zgodnie z lokalnym schematem dawkowania.
- Leczenie kontynuowane do progresji choroby (chyba że dozwolone jest leczenie wykraczające poza progresję w ramionach leczenia niwolumabem z ipilimumabem i niwolumabem z chemioterapią), wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności, maksymalnie 24-miesięcznego okresu trwania leczenia lub wycofania zgody pacjenta, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Redukcja dawki niwolumabu zabroniona. Dozwolone opóźnienie podania.
- W wyniku zmiany 29 protokołu, niwolumab w stałej dawce 480 mg co 4 tygodnie (dożylnie przez 30 minut w 1. dniu każdego cyklu leczenia, co 4 tygodnie) może być stosowany jako opcja alternatywna u pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii. W przypadku pacjentów w ramieniu niwolumab plus chemioterapia, schemat leczenia niwolumabem w dawce 480 mg co 4 tygodnie będzie dozwolony po zakończeniu całej chemioterapii i kontynuowaniu monoterapii niwolumabem. Pacjenci muszą uczestniczyć w badaniu przez ≥6 miesięcy od 1. dnia cyklu 1. przed przejściem na niwolumab w dawce 480 mg co 4 tygodnie.

Leczenie po progresji

- Pacjenci leczeni niwolumabem będą mogli kontynuować leczenie po PD, w ocenie przez badacza, maksymalnie do 24 miesięcy od daty podania pierwszej dawki, pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:
 - Korzyść kliniczna w ocenie badacza.
 - Tolerancja badanego leku
 - Stabilny stan sprawności
 - Leczenie po progresji choroby nie opóźni planowanej interwencji mającej na celu zapobieżenie poważnym powikłaniom progresji choroby (np. przerzutom do ośrodkowego układu nerwowego).
 - Pacjent wyrazi pisemną świadomą zgodę przed otrzymaniem dodatkowego leczenia niwolumabem (w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub chemioterapią). Wszystkie pozostałe elementy głównej zgody, w tym opis racjonalnie przewidywalnego ryzyka lub niedogodności, lub innych alternatywnych opcji leczenia, będą nadal obowiązywać.

Leki zabronione/ograniczone

- Leki immunosupresyjne
- Immunosupresyjne dawki kortykosteroidów ogólnoustrojowych
- Jakiegokolwiek równoczesna terapia przeciwnowotworowa (tj. zabieg chirurgiczny, chemioterapia, terapia hormonalna, immunoterapia, rozległa, niepaliatywna radioterapia lub standardowe lub eksperymentalne leki stosowane w leczeniu raka GC/GEJ).
- jakiegokolwiek preparaty roślinne (np. suplementy ziołowe lub tradycyjna medycyna chińska) przeznaczone do leczenia badanej choroby. Stosowanie marihuany i jej pochodnych w leczeniu objawów związanych z rakiem lub leczeniem raka jest dozwolone, jeśli jest wydawana na receptę lub jeśli jej stosowanie (nawet bez recepty) zostało zalegalizowane lokalnie.
- Jakiegokolwiek żywe/atenuowane szczepionki (np. przeciwko ospie wietrznej, półpaścowi, żółtej febrze, rotawirusom, doustnej szczepionce przeciwko polio oraz odrze, śwince i różyczce (MMR)) w trakcie leczenia i do 100 dni po podaniu ostatniej dawki.

Inne ograniczenia i środki ostrożności

- Osoby z chorobą wymagającą leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg na dobę ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed randomizacją są wykluczone. Stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów oraz steroidów nadnerczowych w dawkach >10 mg na dobę ekwiwalentu prednizonu, jest dozwolone w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

- Osoby wymagające leczenia przeciwzakrzepowego z powodu współistniejącej choroby układu sercowo-naczyniowego powinny być ściśle monitorowane; zaleca się utrzymanie INR > 2.
- Osoby przyjmujące jednocześnie kapecytabinę i doustne leki przeciwzakrzepowe będące pochodnymi kumaryny, takie jak warfaryna, powinny regularnie monitorować odpowiedź przeciwzakrzepową (INR lub czas protrombinowy) w celu dostosowania dawki leku przeciwzakrzepowego. Należy ściśle monitorować pacjentów, którym podaje się kapecytabinę i inne wrażliwe substraty CYP2C9 lub substraty CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym, pod kątem toksyczności.

Dozwolona terapia

- Dozwolone stosowanie kortykosteroidów miejscowo, dooczenie, dostawowo, donosowo i wziewnie (z minimalnym wchłanianiem ogólnoustrojowym). Dozwolone są dawki prednizonu w ramach terapii nadnerczowej >10 mg na dobę. Dozwolona jest krótka (< 3 tyg.) kuracja kortykosteroidami w celach profilaktycznych (np. w alergii na środek kontrastowy) lub w leczeniu chorób nieautoimmunologicznych (np. opóźnionej reakcji nadwrażliwości wywołanej alergenem kontaktowym).

Kryteria zakończenia leczenia

- Decyzja pacjenta.
- Każde kliniczne AE, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub choroba współistniejąca, które zdaniem badacza wskazują, że dalszy udział w badaniu nie leży w najlepszym interesie uczestnika.
- Zakończenie badania przez Bristol-Myers Squibb (BMS).
- Utrata zdolności do swobodnego wyrażenia zgody w wyniku pozbawienia wolności lub przymusowego pozbawienia wolności w celu leczenia choroby psychicznej lub fizycznej (np. choroby zakaźnej).
- Nieakceptowalna toksyczność.
- Progresja choroby wg kryteriów RECIST 1.1, chyba że uczestnik spełnia kryteria leczenia wykraczające poza progresję choroby.

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek ≥ 18 lat.
- Nieoperacyjny zaawansowany lub przerzutowy rak żołądka (GC), połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub gruczolakorak przełyku, potwierdzony histologicznie, niezależnie od ekspresji PD-L1.
- Brak wcześniejszego leczenia terapią systemową (w tym inhibitorami HER2) w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej lub przerzutowej.
- Dozwolone wcześniejsze terapie: Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa, radioterapia i/lub chemioradioterapia w przypadku GC lub GEJ jest dozwolona, pod warunkiem, że ostatnie podanie ostatniego schematu leczenia (w zależności od tego, który był podany jako ostatni) nastąpiło ≥ 6 miesięcy przed randomizacją. Dozwolona jest paliatywna radioterapia, która musi zostać ukończona 2 tygodnie przed randomizacją.
- Obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany lub choroba możliwa do oceny za pomocą TK lub RMI zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; radiograficzna ocena guza powinna zostać przeprowadzona w ciągu 28 dni przed randomizacją.
- Status ECOG 0 lub 1.
- Konieczność dostarczenia tkanki guza do analizy biomarkerów. Aby zostać poddanym randomizacji, pacjent musi mieć możliwą do oceny klasyfikację ekspresji PD-L1 ($\geq 1\%$ lub $< 1\%$, lub nieokreśloną) zgodnie z ustaleniami laboratorium centralnego. Pacjenci z wynikami niemożliwymi do oceny nie będą mogli zostać poddani randomizacji. Przed randomizacją do oceny biomarkerów należy dostarczyć utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie (FFPE) blok tkankowy lub niebarwione skrawki tkanki guza wraz z raportem patologicznym. Próbkę tkanki guza może być świeża lub archiwalna, jeśli została pobrana w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją i nie mogła być stosowana żadna terapia systemowa (np. adjuwantowa) po pobraniu próbki. Tkanka musi być pobrana za pomocą biopsji gruboigłowej, wycinkowej lub nacięciowej.
- Ponowna rekrutacja uczestnika: badanie to pozwala na ponowną rekrutację uczestnika, który przerwał badanie z powodu niepowodzenia przed leczeniem (tj. uczestnik nie został poddany randomizacji). W przypadku ponownej rekrutacji uczestnik musi uzyskać ponowną zgodę.
- Odpowiednie wartości parametrów laboratoryjnych:
 - WBC $\geq 2000/\mu\text{l}$
 - Neutrofile $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - Płytki krwi $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

Kryteria wykluczenia

- Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl
 - Albumina w surowicy $\geq 3,0$ g/dl
 - Kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub obliczony klirens kreatyniny > 50 ml/min (na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta)
 - AST $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ (lub $\leq 5,0 \times \text{GGN}$ w przypadku obecności przerzutów do wątroby)
 - ALT $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ (lub $\leq 5,0 \times \text{GGN}$ w przypadku obecności przerzutów do wątroby)
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (lub $\leq 3,0 \times \text{GGN}$ u osób z zespołem Gilberta)
 - Uwaga: W przypadku pacjentów z hemoglobiną $\geq 8,0$ g/dl, transfuzja krwi jest dozwolona i musi zostać wykonana ≥ 72 h przed randomizacją. Powtórzona wartość hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl musi zostać zweryfikowana przed randomizacją.
 - Status reprodukcyjny:
 - Ujemny wynik testu ciążowego z krwi lub moczu (minimalna wrażliwość testu 25 IU/l lub ekwiwalent jednostek HCG) w ciągu 24h przed rozpoczęciem leczenia.
 - Pacjentki przydzielone do grup niwolumabu: stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych przez cały okres badania i 5 mies. po ostatniej dawce.
 - Mężczyźni przydzieleni do grup niwolumabu, którzy są aktywni seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym: stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez cały okres badania i 7 mies. po ostatniej dawce. W tym czasie należy się również powstrzymać od donacji nasienia.
 - Pacjentki przydzielone do grup CTH: stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych przez cały okres badania i 4,5 mies. po ostatniej dawce.
 - Mężczyźni przydzieleni do grup CTH, którzy są aktywni seksualnie z kobietami w wieku rozrodczym: stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji przez cały okres badania i 6 mies. po ostatniej dawce. W tym czasie należy się również powstrzymać od donacji nasienia.
 - Mężczyźni z azoospermią są zwolnieni z obowiązku stosowania antykoncepcji, chyba że istnieje ryzyko toksyczności dla płodu z powodu obecności badanego leku w płynie nasiennym, nawet jeśli pacjent przeszedł udaną wazektomię lub partnerka jest w ciąży. Kobiety, którzy stale nie są aktywne heteroseksualnie, również są zwolnione z obowiązku stosowania antykoncepcji, ale nadal muszą wykonać test ciążowy, zgodnie z opisem w tej sekcji.
 - Zabronione karmienie piersią.
 - Świadoma pisemna zgoda.
 - Zgoda i możliwość spełnienia wszystkich wymogów badania.
-
- Znany status HER2-dodatni.
 - Nielezione przerzuty do OUN. Dopuszcza się chorych z odpowiednio leczonymi przerzutami do OUN, których stan neurologiczny powrócił do stanu wyjściowego (z wyjątkiem resztkowych objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z leczeniem OUN) przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją. Ponadto pacjenci muszą odstawić kortykosteroidy lub przyjmować stałą lub zmniejszającą się dawkę prednizonu (lub jego odpowiednika) ≤ 10 mg dziennie przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją.
 - Wodobrzusze, którego nie można kontrolować odpowiednimi interwencjami.
 - Wcześniejszy nowotwór złośliwy aktywny w ciągu ostatnich 3 lat, z wyjątkiem wyleczonych nowotworów miejscowych, takich jak rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego lub rak *in situ* prostaty, szyjki macicy lub piersi.
 - Aktywna, rozpoznana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna. Do udziału w badaniu mogą zostać dopuszczeni pacjenci z cukrzycą typu I, resztkową niedoczynnością tarczycy spowodowaną autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej lub chorobami skóry (takimi jak bielactwo, łuszczyca lub łysienie plackowate) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości zaleca się konsultację z monitorem medycznym BMS przed podpisaniem świadomej zgody.
 - Stan wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami (>10 mg dziennie w przeliczeniu na prednizon) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od podania leku badanego. Wziewne lub miejscowe steroidy oraz terapia nadnerczowa w dawkach >10 mg dziennie w przeliczeniu na prednizon są dozwolone w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej.

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

- Wcześniejsze leczenie przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4 albo jakimkolwiek innym przeciwciałem lub lekiem ukierunkowanym specyficznie na kostymulację limfocytów T lub szlaki punktów kontrolnych.
- Wszystkie działania toksyczne przypisywane wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem utraty słuchu, łysienia i zmęczenia, muszą ustąpić do stopnia 1. (NCI CTCAE, wersja 4) lub do wartości wyjściowych przed podaniem leku badanego.
- Neuropatia obwodowa >1 stopnia.
- Jakiegokolwiek poważne lub niekontrolowane schorzenie lub aktywna infekcja, które zdaniem badacza mogą zwiększać ryzyko związane z udziałem w badaniu, podawaniem leku badanego lub mogłyby upośledzić zdolność uczestnika do jego przyjmowania.
- Znany dodatni wynik testu na obecność HIV lub rozpoznany AIDS. Uwaga: Testy na obecność HIV muszą być wykonywane w ośrodkach, w których jest to wymagane lokalnie.
- Leczenie preparatami roślinnymi (np. suplementami ziołowymi lub tradycyjnymi lekami chińskimi) mającymi na celu leczenie choroby będącej przedmiotem badania w ciągu 2 tygodni przed randomizacją/terapią.
- Otrzymanie żywej/atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni od pierwszego leczenia (np. przeciwko ospie wietrznej, półpaścowi, żółtej febrze, rotawirusom, doustnej szczepionce przeciw polio oraz odrze, śwince i różyczce [MMR]).
- Każdy pozytywny wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B lub wirusa zapalenia wątroby typu C wskazujący na obecność wirusa, np. dodatni wynik badania na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, antygen australijski) lub dodatni wynik badania na obecność przeciwciał wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV) (z wyjątkiem ujemnych wyników badania na obecność RNA HCV).
- Alergia lub nadwrażliwość na jakikolwiek składnik leku w wywiadzie.
- Wszelkie przeciwwskazania do któregokolwiek z leków badanych w schemacie chemioterapii (XELOX lub FOLFOX) wybranym przez badacza. Badacze powinni zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania leku chemioterapeutycznego.
- Więźniowie lub osoby pozbawione wolności wbrew swojej woli. (Uwaga: w pewnych szczególnych okolicznościach i tylko w krajach, w których zezwalają na to przepisy lokalne, osoba, która była pozbawiona wolności, może zostać włączona do badania lub może pozostać w nim nadal). Obowiązują surowe warunki i wymagana jest zgoda Bristol-Myers Squibb.
- Osoby pozbawione wolności w celu leczenia choroby psychicznej lub fizycznej (np. choroby zakaźnej).

Charakterystyka populacji		Pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 5		Populacja ITT	
		NIVO+CTH, N=473	CTH, N=482	NIVO+CTH, N=789	CTH, N=792
Wiek [lata]	Mediana (IQR)	63 (54–69)	62 (54–68)	62 (54–69)	61 (53–68)
	<65	266 (56%)	286 (59%)	473 (60%)	488 (62%)
	≥ 65	207 (44%)	196 (41%)	316 (40%)	304 (38%)
Płeć	Mężczyzna	331 (70%)	349 (72%)	540 (68%)	560 (71%)
	Kobieta	142 (30%)	133 (28%)	249 (32%)	232 (29%)
Rasa	Azjatycka	119 (25%)	117 (24%)	186 (24%)	189 (24%)
	Biała	328 (69%)	327 (68%)	556 (70%)	541 (68%)
	Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	10 (2%)	10 (2%)	12 (2%)	14 (2%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

	Czarny lub Afroamerykanin	2 (<1%)	7 (1%)	7 (1%)	11 (1%)
	Inne	14 (3%)	21 (4%)	28 (4%)	36 (5%)
	Niezgłoszone	0	0	0	1 (<1%)
Region	Azja	117 (25%)	111 (23%)	178 (23%)	178 (22%)
	USA i Kanada	67 (14%)	70 (15%)	131 (17%)	132 (17%)
	Reszta świata	289 (61%)	301 (62%)	480 (61%)	482 (61%)
Status ECOG	0	194 (41%)	203 (42%)	326 (41%)	336 (42%)
	1	279 (59%)	278 (58%)	462 (59%)	452 (57%)
	2	0	0	1 (<1%)	3 (<1%)
	Nie zgłoszone	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pierwotna lokalizacja guza w momencie wstępnej diagnozy	Rak żołądka	333 (70%)	334 (69%)	554 (70%)	556 (70%)
	Rak połączenia żołądkowo-przełykowego	84 (18%)	86 (18%)	132 (17%)	128 (16%)
	Gruzołakorak przełyku	56 (12%)	62 (13%)	103 (13%)	108 (14%)
Ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych	<1%	363 (77%)	362 (75%)	663 (84%)	664 (84%)
	≥1%	110 (23%)	120 (25%)	126 (16%)	127 (16%)
Wcześniejsza operacja	Tak	97 (21%)	105 (22%)	160 (20%)	176 (22%)
	Nie	376 (79%)	377 (78%)	629 (80%)	616 (78%)
Stopień zaawansowania choroby	Przerzutowy	454 (96%)	461 (96%)	757 (96%)	756 (95%)
	Miejscowo zaawansowany	16 (3%)	20 (4%)	27 (3%)	34 (4%)
	Miejscowo nawracający	3 (1%)	1 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)
Narządy z przerzutami	1	98 (21%)	105 (22%)	164 (21%)	183 (23%)
	≥2	361 (76%)	362 (75%)	602 (76%)	583 (74%)
Miejsce przerzutów	Wątroba	191 (40%)	217 (45%)	301 (38%)	314 (40%)
	Otrzewna	101 (21%)	96 (20%)	188 (24%)	188 (24%)
	OUN	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Rak pierścieniowatokomórkowy	Tak	72 (15%)	69 (14%)	145 (18%)	136 (17%)
	Nie	401 (85%)	413 (86%)	644 (82%)	656 (83%)
Klasyfikacja Laurena	Typ jelitowy	171 (36%)	176 (37%)	272 (34%)	267 (34%)
	Typ rozlany	137 (29%)	141 (29%)	254 (32%)	273 (34%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

	Mieszany	37 (8%)	30 (6%)	58 (7%)	48 (6%)
	Nieznany	128 (27%)	135 (28%)	205 (26%)	204 (26%)
Status niestabilności mikrosatelitarnej	Stabilny mikrosatelitarnie	423 (89%)	423 (88%)	695 (88%)	682 (86%)
	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna	18 (4%)	16 (3%)	23 (3%)	21 (3%)
	Niezgłoszone lub nieważne	32 (7%)	43 (9%)	71 (9%)	89 (11%)
Schemat chemioterapii	FOLFOX	237/468 (51%)	242/465 (52%)	422/782 (54%)	406/767 (53%)
	XELOX	231/468 (49%)	223/465 (48%)	360/782 (46%)	361/767 (47%)
Ekspresja PD-L1 CPS	<1	–	–	140 (18%)	125 (16%)
	≥1	–	–	641 (81%)	655 (83%)
	<5	–	–	308 (39%)	298 (38%)
	≥5	–	–	473 (60%)	482 (61%)
	Nieoceniane/nieokreślone/brakujące	–	–	8 (1%)	12 (2%)
Albumina	<DGN	106 (22%)	116 (24%)	179 (23%)	178 (22%)
	≥DGN	351 (74%)	347 (72%)	578 (73%)	581 (73%)
	Niezgłoszone	16 (3%)	19 (4%)	32 (4%)	33 (4%)
Wcześniejsze leczenie adiuwantowe lub neoadjuwantowe	Adjuwantowe	39 (8%)	27 (6%)	63 (8%)	56 (7%)
	Neoadjuwantowe	26 (5%)	37 (8%)	48 (6%)	61 (8%)
	Choroba przerzutowa	0	0	1 (<1%)	0
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach leczonych w populacji pierwotnej (pacjenci z CPS PD-L1 ≥5) i w populacji ITT.				
Przepływ chorych	Skrýning		2687		
	Włączenie i randomizacja: N=1581	NIVO+CTH		CTH	
		789		792	
	Brak leczenia		7 (0,9%)		25 (3,2%)
	– Niespełnienie kryteriów selekcji		4 (0,5%)		
	– Wycofanie zgody		2 (0,3%)		19 (2,4%)
	– Wniosek o zakończenie				2 (0,3%)
	– inne		1 (0,1%)		4 (0,5%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

Otrzymanie leczenia	782 (99,1%)	767 (96,8%)
Zakończenie leczenia w momencie DCO 27.05.2020	698 (88,5%)	728 (91,9%)
– PD	515 (65,3%)	528 (66,7%)
– TRAEs	60 (7,6%)	40 (5,1%)
– AEs nie związane z leczeniem	46 (5,8%)	35 (4,4%)
– Decyzja pacjenta lub wycofanie zgody	33 (4,2%)	76 (9,6%)
– Inne	44 (5,6%)	49 (6,2%)
Zakończenie leczenia w momencie DCO 31.05.2022	774 (98,1%)	754 (95,2%)
– PD	543 (68,8%)	550 (69,4%)
– TRAEs	65 (8,2%)	44 (5,6%)
– AEs nie związane z leczeniem	46 (5,8%)	33 (4,2%)
– Decyzja pacjenta lub wycofanie zgody	38 (4,8%)	81 (10,2%)
– Inne	82 (10,4%)	46 (5,8%)
Analiza OS i PFS (ITT)	789 (100,0%)	792 (100,0%)
– Pop. PD-L1 CPS ≥5	473 (59,9%)	482 (60,9%)
Populacja bezpieczeństwa	782 (99,1%)	767 (96,8%)
– Pop. PD-L1 CPS ≥5	468 (59,3%)	465 (58,7%)
Analiza odpowiedzi	602 (76,3%)	607 (76,6%)
– Pop. PD-L1 CPS ≥5	378 (47,9%)	390 (49,2%)
Analiza PROs	694 (88,0%)	666 (84,1%)
– Pop. PD-L1 CPS ≥5	422 (53,5%)	400 (50,5%)

Wyniki

Analiza skuteczności

1 rok FU, DCO 27.05.2020 (Janjigian 2021)

- Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥5

Punkt końcowy		NIVO+CTH, N=473	CTH, N=482	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,0; 12,1)	HR = 0,71 (98,4% CI: 0,59; 0,86); p<0,0001
	12-mies. OS (95% CI) [%]	57% (53; 62)	46% (42; 51)	
	Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (7,0; 9,2)	6,0 (5,6; 6,9)	HR = 0,68 (98% CI: 0,56; 0,81); p<0,0001

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

PFS, ocena BICR	12-mies. PFS (95% CI) [%]	36% (32; 41)	22% (18; 26)	
Odpow- iedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	226/378 (60%) [55; 65]	177/391 (45%) [40; 50]	
	CR, n (%)	44 (12%)	27 (7%)	
	PR, n (%)	182 (48%)	150 (38%)	
	StD, n (%)	104 (28%)	132 (34%)	
	PD, n (%)	26 (7%)	42 (11%)	
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	22 (6%)	40 (10%)	
TTR	Mediana (95% CI) [mies.]	1,5 (1,4; 2,8)	1,5 (1,4; 2,7)	
	Utrzymująca się od- powiedź, n (%)	52 (23%)	23 (13%)	
DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,5 (8,0; 11,4)	7,0 (5,7; 7,9)	
<u>Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥1</u>				
Punkt końcowy		NIVO+CTH, N=641	CTH, N=655	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,0 (12,6; 15,0)	11,3 (10,6; 12,3)	HR = 0,77 (99,3% CI: 0,64; 0,92); p<0,0001
	12-mies. OS (95% CI) [%]	56% (52; 59)	47% (43; 51)	
PFS, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	7,5 (7,0; 8,4)	6,9 (6,1; 7,0)	HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,85)
	12-mies. PFS (95% CI) [%]	34% (30; 38)	22% (19; 26)	
TTSD [FACT-Ga]	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (22,6; NO	12,6 (9,9; NO)	HR = 0,64 (95% CI: 0,49; 0,83), p = 0,0006
<u>Populacja ITT</u>				
Punkt końcowy		NIVO+CTH, N=789	CTH, N=792	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,8 (12,6; 14,6)	11,6 (10,9; 12,5)	HR = 0,80 (99,3% CI: 0,68; 0,94); p=0,0002
	12-mies. OS (95% CI) [%]	55% (51; 58)	48% (44; 51)	
PFS, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (7,1; 8,5)	6,9 (6,6; 7,1)	HR = 0,77 (95% CI: 0,68; 0,87)
	12-mies. PFS (95% CI) [%]	33% (30; 37)	23% (20; 27)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	350/603 (58%) [54; 62]	280/608 (46%) [42; 50]
	CR, n (%)	59 (10%)	39 (6%)
	PR, n (%)	291 (48%)	241 (40%)
	StD, n (%)	171 (28%)	200 (33%)
	PD, n (%)	41 (7%)	61 (10%)
	Nieemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	41 (7%)	67 (11%)
TTR	Mediana (95% CI) [mies.]	1,5 (1,4; 2,8)	1,5 (1,4; 2,8)
	Utrzymująca się odpowiedź, n (%)	69 (20%)	27 (10%)
DoR, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,5 (8,0; 11,4)	7,0 (5,7; 7,9)
TTSD [FACT-Ga]	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (22,6; NO)	21,0 (12,5; NO)
HR = 0,77 (95% CI: 0,63; 0,95), p = 0,0129			

Minimalny FU 24 mies., DCO 27.05.2021 (Shitara 2022)

- Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 5

Punkt końcowy		NIVO+CTH, N=473	CTH, N=482	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,0; 12,1)	HR = 0,70 (95% CI: 0,61; 0,81)
PFS, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,1 (7,0; 9,2)	6,1 (5,6; 6,9)	HR = 0,70 (95% CI: 0,60; 0,81)
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	226/378 (60%) [55; 65]	176/390 (45%) [40; 50]	
	CR, n (%)	49 (13%)	26 (7%)	
	PR, n (%)	177 (47%)	150 (38%)	
	StD, n (%)	105 (28%)	132 (34%)	
	PD, n (%)	26 (7%)	42 (11%)	
	Nieemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	21 (6%)	40 (10%)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,7 (8,2; 12,4)	7,0 (5,6; 7,9)	
	≥12 mies., % [95% CI]	44% [37; 51]	30% [23; 38]	
TTR	Mediana (95% CI) [mies.]	1,5 (0,8; 10,2)	1,4 (1,0; 13,7)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

	Utrzymująca się od- powiedź, n (%)	29 (13%)	10 (6%)	
PFS2	Mediana (95% CI) [mies.]	13,7 (11,9; 15,0)	9,8 (8,5; 10,6)	HR = 0,65 (95% CI: 0,57; 0,76)
• <u>Populacja ITT</u>				
	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N=789	CTH, N=792	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,8 (12,4; 14,5)	11,6 (10,9; 12,5)	HR = 0,79 (95% CI: 0,71; 0,88)
PFS, ocena BICR	Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (7,1; 8,6)	6,9 (6,7; 7,2)	HR = 0,79 (95% CI: 0,70; 0,89)
Odpow- iedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	350/603 (58%) [54; 62]	279/607 (46%) [42; 50]	
	CR, n (%)	65 (11%)	38 (6%)	
	PR, n (%)	285 (47%)	241 (40%)	
	StD, n (%)	172 (29%)	200 (33%)	
	PD, n (%)	41 (7%)	62 (10%)	
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	40 (7%)	66 (11%)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,5 (7,7; 10,2)	6,9 (5,8; 7,2)	
	≥12 mies., % [95% CI]	41% [36; 47]	28% [23; 34]	
TTR	Mediana (95% CI) [mies.]	1,5 (0,8; 10,9)	1,5 (0,6; 13,7)	
	Utrzymująca się od- powiedź, n (%)	39 (11%)	11 (4%)	
PFS2	Mediana (95% CI) [mies.]	12,2 (11,3; 13,5)	10,4 (9,7; 11,2)	HR = 0,75 (95% CI: 0,67; 0,84)

DCO 07.2021 (Moehler 2023)

• <u>Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥5</u>				
		NIVO+CTH, N = 473	CTH, N = 482	NIVO+CTH vs CTH
TTSD, FACT-Ga całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	21,0 (15,2; NO)	12,5 (9,7; NO)	HR = 0,75 (95% CI: 0,58; 0,97), p = 0,0271
	n (%)	125 (26,4%)	122 (25,3%)	
TTDD, FACT-Ga całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	NO (21,0; NO)	HR = 0,58 (95% CI: 0,42; 0,81), p = 0,0012
	n (%)	72 (15,2%)	79 (16,4%)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

TTSD, GaCS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (19,7; NO)	12,6 (9,9; NO)	HR = 0,65 (95% CI: 0,50; 0,83), p = 0,0008
	n (%)	116 (24,5%)	127 (26,3%)	
TTDD, GaCS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	NO (21,0; NO)	HR = 0,60 (95% CI: 0,44; 0,83), p = 0,0019
	n (%)	75 (15,9%)	85 (17,6%)	
TTSD, EQ-5D UI	Mediana (95% CI) [mies.]	8,4 (6,6; 10,9)	6,9 (5,4; 7,4)	HR = 0,80 (95% CI: 0,65; 0,99), p = 0,0374
	n (%)	200 (42,3%)	180 (37,3%)	
TTSD, EQ VAS	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (5,6; 9,7)	5,2 (4,2; 7,4)	HR = 0,84 (95% CI: 0,68; 1,02), p = 0,0825
	n (%)	206 (43,6%)	188 (39,0%)	
TTSD, FACT-G całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	9,9 (6,9; 14,9)	6,2 (4,3; 9,7)	HR = 0,81 (95% CI: 0,65; 1,01), p = 0,0604
	n (%)	175 (37,0%)	163 (33,8%)	
TTDD, EQ-5D UI	Mediana (95% CI) [mies.]	23,4 (15,7; NO)	12,7 (9,7; 19,4)	HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,86), p = 0,0019
	n (%)	128 (27,1%)	127 (26,3%)	
TTDD, EQ VAS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (16,8; NO)	13,9 (10,4; NO)	HR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,91), p = 0,0079
	n (%)	130 (27,5%)	127 (26,3%)	
TTDD, FACT-G całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (21,6; NO)	15,5 (10,4; NO)	HR = 0,63 (95% CI: 0,48; 0,82), p = 0,0007
	n (%)	108 (22,8%)	114 (23,7%)	
• <u>Populacja ITT</u>				
Punkt końcowy		NIVO+CTH, N = 789	CTH, N = 792	NIVO+CTH vs CTH
TTSD, FACT-Ga całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	20,7 (14,9; NO)	12,5 (9,9; 21,0)	HR = 0,82 (95% CI: 0,67; 0,99), p = 0,0412
	n (%)	213 (27,0%)	200 (25,2%)	
TTDD, FACT-Ga całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	NO (21,0; NO)	HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,89), p = 0,0043
	n (%)	131 (16,6%)	132 (16,7%)	
TTD, GaCS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (17,6; NO)	21,0 (12,4; NO)	HR = 0,78 (95% CI: 0,64; 0,95), p = 0,0148
	n (%)	199 (25,2%)	195 (24,6%)	
TTDD, GaCS	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	38,6 (21,0; NO)	HR = 0,73 (95% CI: 0,57; 0,94), p = 0,0132
	n (%)			

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

	n (%)	129 (16,3%)	131 (16,5%)	
TTSD, EQ-5D UI	Mediana (95% CI) [mies.]	7,3 (6,9; 9,5)	6,9 (5,6; 7,2)	HR = 0,86 (95% CI: 0,73; 1,01), p = 0,0637
	n (%)	330 (41,8%)	296 (37,4%)	
TTSD, EQ VAS	Mediana (95% CI) [mies.]	6,9 (5,6; 8,7)	5,4 (4,3; 6,2)	HR = 0,87 (95% CI: 0,75; 1,02), p = 0,0896
	n (%)	338 (42,8%)	315 (39,8%)	
TTSD, FACT-G całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	8,8 (6,9; 10,9)	7,2 (5,6; 9,7)	HR = 0,92 (95% CI: 0,77; 1,08), p = 0,3060
	n (%)	296 (37,5%)	261 (33,0%)	
TTDD, EQ-5D UI	Mediana (95% CI) [mies.]	20,3 (15,2; NO)	12,7 (10,2; 16,9)	HR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,91), p = 0,0031
	n (%)	218 (27,6%)	206 (26,0%)	
TTDD, EQ VAS	Mediana (95% CI) [mies.]	22,1 (15,4; NO)	13,9 (9,8; 19,4)	HR = 0,77 (95% CI: 0,64; 0,94), p = 0,0078
	n (%)	228 (28,9%)	221 (27,9%)	
TTDD, FACT-G całkowity wynik	Mediana (95% CI) [mies.]	NO (21,6; NO)	26,5 (11,1; NO)	HR = 0,72 (95% CI: 0,58; 0,88), p = 0,0019
	n (%)	179 (22,7%)	180 (22,7%)	

Czas do pogorszenia jakości życia [HR < 0 na korzyść NIVO+CTH]	Pop. CPS ≥5		Pop. ITT	
	NIVO+CTH vs CTH		NIVO+CTH vs CTH	
	TTSD HR (95% CI)	TTDD HR (95% CI)	TTSD HR (95% CI)	TTDD HR (95% CI)
EQ-5D UI	0,80 (0,65; 0,99)	0,67 (0,52; 0,86)	0,86 (0,73; 1,01)	0,75 (0,61; 0,91)
EQ VAS	0,84 (0,68; 1,02)	0,71 (0,55; 0,91)	0,87 (0,75; 1,02)	0,77 (0,64; 0,94)
FACT-G całkowity wynik	0,81 (0,65; 1,01)	0,63 (0,48; 0,82)	0,92 (0,77; 1,08)	0,72 (0,58; 0,88)
podskala PWB	0,82 (0,67; 1,00)	0,71 (0,55; 0,91)	0,90 (0,77; 1,05)	0,78 (0,64; 0,94)
podskala SWB	0,86 (0,69; 1,06)	0,69 (0,52; 0,91)	0,96 (0,81; 1,13)	0,87 (0,70; 1,09)
podskala EWB	0,97 (0,76; 1,23)	0,67 (0,49; 0,92)	1,04 (0,86; 1,26)	0,75 (0,58; 0,96)
podskala FWB	0,87 (0,71; 1,08)	0,60 (0,46; 0,79)	0,94 (0,80; 1,11)	0,69 (0,56; 0,85)
GaCS	0,65 (0,50; 0,83)	0,60 (0,44; 0,83)	0,78 (0,64; 0,95)	0,73 (0,57; 0,94)
FACT-Ga całkowity wynik	0,75 (0,58; 0,97)	0,58 (0,42; 0,81)	0,82 (0,67; 0,99)	0,70 (0,55; 0,89)

Minimalny FU 36,2 mies., DCO 31.05.2022 (Janjigian 2024)

- Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥5

Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 473	CTH, N = 482	NIVO+CTH vs CTH
---------------	-------------------	--------------	-----------------

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,0; 12,1)	HR = 0,70 (95% CI: 0,61; 0,81)
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	8,3 (7,0; 9,3)	6,1 (5,6; 6,9)	HR = 0,70 (95% CI: 0,60; 0,81)
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	226/378 (60%) [54,7; 64,8]	176/390 (45%) [40,1; 50,2]	
	CR, n (%)	50 (13%)	29 (7%)	
	PR, n (%)	176 (47%)	147 (38%)	
	StD, n (%)	106 (28%)	132 (34%)	
	PD, n (%)	25 (7%)	42 (11%)	
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	21 (6%)	40 (10%)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,6 (8,2; 12,4)	7,0 (5,6; 7,9)	
	12-mies. DoR, % (95% CI)	44% (37,2; 50,6)	30% (22,9; 37,3)	
	24-mies. DoR, % (95% CI)	25% (18,9; 30,9)	14% (8,7; 20,0)	
	36-mies. DoR, % (95% CI)	20% (14,1; 25,5)	12% (7,2; 18,1)	
TTR	Mediana (95% CI) [mies.]	1,5 (0,8; 10,2)	1,5 (1,0; 13,7)	
• <u>Populacja ITT</u>				
Punkt końcowy		NIVO+CTH, N = 789	CTH, N = 792	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,7 (12,4; 14,5)	11,6 (10,9; 12,5)	HR = 0,79 (95% CI: 0,71; 0,88)
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (7,1; 8,6)	6,9 (6,7; 7,2)	HR = 0,79 (95% CI: 0,71; 0,89)
Odpowiedź na leczenie, ocena BICR	ORR, n (%) [95% CI]	350/602 (58%) [54,1; 62,1]	279/607 (46%) [41,9; 50,0]	
	CR, n (%)	67 (11%)	40 (7%)	
	PR, n (%)	283 (47%)	239 (39%)	
	StD, n (%)	171 (28%)	200 (33%)	
	PD, n (%)	41 (7%)	62 (10%)	
	Niemożliwe do oceny/nie oceniano, n (%)	40 (7%)	66 (11%)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,5 (7,7; 9,9)	6,9 (5,8; 7,2)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

	12-mies. DoR, % (95% CI)	41% (35,9; 46,7)	28% (22,4; 33,8)
	24-mies. DoR, % (95% CI)	21% (17,0; 26,2)	12% (7,6; 16,2)
	36-mies. DoR, % (95% CI)	16% (12,1; 20,7)	9% (5,6; 13,6)
TTR	Mediana (95% CI) [mies.]	1,5 (0,8; 11,2)	1,5 (0,6; 13,7)

Minimalny FU 36,2 mies., DCO 31.05.2022 (Janjigian 2024)

- Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥5

	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 473	CTH, N = 482	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,1; 12,1)	HR = 0,70 (0,61; 0,81)
	48-mies. OS, % (95% CI)	17% (14; 21)	8% (6; 11)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	8,3 (7,0; 9,3)	6,1 (5,6; 6,9)	0,71 (0,61; 0,82)
ORR	% (95% CI)	60% (55; 65)	45% (40; 50)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,6 (8,3; 12,4)	7,0 (5,7; 8,0)	

- Populacja ITT

	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 789	CTH, N = 792	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,7 (12,4; 14,5)	11,6 (10,9; 12,5)	0,79 (0,71; 0,88)
	48-mies. OS, % (95% CI)	13% (11; 16)	8% (6; 10)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (7,1; 8,6)	6,9 (6,7; 7,2)	0,80 (0,71; 0,89)
ORR	% (95% CI)	58% (54; 62)	46% (42; 50)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,5 (7,7; 9,9)	6,9 (5,9; 7,6)	

Minimalny FU 48 mies. (Elimova 2024)

- Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥5

	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 473	CTH, N = 482	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,1; 12,1)	HR = 0,70 (0,61; 0,81)
	48-mies. OS, % (95% CI)	17% (14; 21)	8% (6; 11)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	8,3 (7,0; 9,3)	6,1 (5,6; 6,9)	0,71 (0,61; 0,82)
ORR	% (95% CI)	60% (55; 65)	45% (40; 50)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,6 (8,3; 12,4)	7,0 (5,7; 8,0)	
• <u>Populacja ITT</u>				
	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 789	CTH, N = 792	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,7 (12,4; 14,5)	11,6 (10,9; 12,5)	0,79 (0,71; 0,88)
	48-mies. OS, % (95% CI)	13% (11; 16)	8% (6; 10)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	7,7 (7,1; 8,6)	6,9 (6,7; 7,2)	0,80 (0,71; 0,89)
ORR	% (95% CI)	58% (54; 62)	46% (42; 50)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,5 (7,7; 9,9)	6,9 (5,9; 7,6)	

Minimalny FU 60 mies., DCO 31.05.2022 (Janjigian 2025)

• <u>Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥5</u>				
	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 473	CTH, N = 482	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	14,4 (13,1; 16,2)	11,1 (10,1; 12,1)	HR = 0,71 (0,61; 0,81)
	60-mies. OS, % (95% CI)	16% (12; 19)	6% (4; 9)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	8,3 (7,0; 9,4)	6,1 (5,6; 6,9)	0,71 (0,61; 0,82)
ORR	% (95% CI)	60% (55; 65)	45% (40; 50)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	9,6 (8,3; 12,4)	7,0 (5,7; 8,0)	
• <u>Populacja pacjentów z PD-L1 CPS ≥1</u>				
	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 641	CTH, N = 656	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,8 (12,4; 14,8)	11,4 (10,7; 12,3)	HR = 0,76 (0,67; 0,85)
	60-mies. OS, % (95% CI)	13% (11; 16)	5% (4; 7)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	7,5 (7,0; 8,5)	6,9 (6,2; 7,1)	HR = 0,77 (0,68; 0,87)
ORR	% (95% CI)	60% (55; 64)	46% (42; 51)	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,6 (7,9; 10,5)	6,9 (5,8; 7,6)	
• <u>Populacja ITT</u>				
	Punkt końcowy	NIVO+CTH, N = 789	CTH, N = 792	NIVO+CTH vs CTH
OS	Mediana (95% CI) [mies.]	13,7 (12,4; 14,5)	11,6 (10,9; 12,5)	0,79 (0,71; 0,88)
	48-mies. OS, % (95% CI)	12% (10; 14)	6% (4; 8)	
PFS	Mediana (95% CI) [mies.]	7,8 (7,1; 8,6)	6,9 (6,7; 7,2)	0,79 (0,71; 0,89)
ORR	% (95% CI)	58% (54; 62)	46% (42; 50)	
DoR	Mediana (95% CI) [mies.]	8,5 (7,7; 9,9)	6,9 (5,9; 7,6)	

Analiza bezpieczeństwa

1 rok FU, DCO 27.05.2020 (Janjigian 2021)

TRAES	NIVO+CTH, N = 782				CTH, N = 767			
Czas trwania leczenia, mediana (IQR) [mies.]	6,8 (3,7-13,3)				4,9 (2,5-8,4)			
TRAES ≥ 3 stopnia	462 (59%)				341 (44%)			
TRAES prowadzące do zakończenia leczenia	284 (36%)				181 (24%)			
TRAES prowadzące do opóźnienia podania leku	524 (67%)				447 (58%)			
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAES	172 (22%)				93 (12%)			
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAES 3-4 stopnia	131 (17%)				77 (10%)			
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAES 5 stopnia	4				0			
TRAES prowadzące do zgonu	16 (2%)				4 (1%)			
AEs u $\geq 10\%$ leczonych pacjentów w którejkolwiek z grup	NIVO+CTH, N = 782				CTH, N = 767			
	1-2	3	4	5	1-2	3	4	5
AEs ogółem	272 (35%)	358 (46%)	104 (13%)	4 (1%)	338 (44%)	285 (37%)	56 (7%)	0
SAEs	37 (5%)	97 (12%)	34 (4%)	4 (1%)	16 (2%)	63 (8%)	14 (2%)	0
AEs prowadzące do zakończenia	148 (19%)	109 (14%)	23 (3%)	4 (1%)	114 (15%)	58 (8%)	9 (1%)	0
Nudności	303 (39%)	20 (3%)	0	0	273 (36%)	19 (2%)	0	0
Biegunka	218 (28%)	33 (4%)	2 (<1%)	0	182 (24%)	23 (3%)	1 (<1%)	0

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

Neuropatia obwodowa	190 (24%)	29 (4%)	2 (<1%)	0	168 (22%)	22 (3%)	0	0
Wymioty	178 (23%)	17 (2%)	0	0	142 (19%)	24 (3%)	0	0
Zmęczenie	172 (22%)	30 (4%)	0	0	156 (20%)	16 (2%)	1 (<1%)	0
Niedokrwistość	156 (20%)	44 (6%)	3 (<1%)	0	150 (20%)	20 (3%)	1 (<1%)	0
Zmniejszony apetyt	143 (18%)	14 (2%)	0	0	126 (16%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Małopłytkowość	138 (18%)	15 (2%)	4 (1%)	0	132 (17%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	136 (17%)	17 (2%)	3 (<1%)	0	96 (13%)	15 (2%)	4 (1%)	0
Obwodowa neuropatia czuciowa	121 (15%)	16 (2%)	0	0	105 (14%)	14 (2%)	0	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	110 (14%)	12 (2%)	0	0	64 (8%)	5 (1%)	0	0
Zmniejszona liczba białych krwinek	89 (11%)	20 (3%)	3 (<1%)	0	64 (8%)	12 (2%)	1 (<1%)	0
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	83 (11%)	6 (1%)	0	0	45 (6%)	5 (1%)	0	0
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	83 (11%)	11 (1%)	0	0	75 (10%)	6 (1%)	0	0
Zmniejszona liczba neutrofili	75 (10%)	60 (8%)	23 (3%)	0	51 (7%)	50 (7%)	17 (2%)	0
Neutropenia	73 (9%)	87 (11%)	31 (4%)	0	88 (11%)	70 (9%)	23 (3%)	0
Oslabienie	66 (8%)	7 (1%)	0	0	71 (9%)	9 (1%)	1 (<1%)	0
Zwiększona aktywność lipazy	44 (6%)	34 (4%)	11 (1%)	0	18 (2%)	14 (2%)	2 (<1%)	0

Minimalny FU 24 mies., DCO 27.05.2021 (Shitara 2022)

TRAEs	NIVO+CTH, N = 782		CTH, N = 767	
	Ogółem	3-4 stopnia	Ogółem	3-4 stopnia
TRAEs ogółem	739 (95%)	471 (60%)	682 (89%)	344 (45%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	175 (22%)	133 (17%)	94 (12%)	77 (10%)
TRAEs prowadzące do zakończenia	300 (38%)	141 (18%)	188 (25%)	70 (9%)

Minimalny FU 36,2 mies., DCO 31.05.2022 (Janjigian 2024)

TRAEs u ≥10%	NIVO+CTH, N = 782		CTH, N = 767	
	Ogółem	3-4 stopnia	Ogółem	3-4 stopnia
TRAEs ogółem	739 (95%)	473 (60%)	682 (89%)	346 (45%)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	176 (23%)	134 (17%)	95 (12%)	78 (10%)
TRAEs prowadzące do zakończenia	331 (42%)	147 (19%)	198 (26%)	73 (10%)
Nudności	328 (42%)	21 (3%)	300 (39%)	19 (2%)
Biegunka	257 (33%)	35 (4%)	207 (27%)	24 (3%)
Neuropatia obwodowa	228 (29%)	34 (4%)	194 (25%)	23 (3%)
Niedokrwistość	205 (26%)	47 (6%)	175 (23%)	20 (3%)
Zmęczenie	206 (26%)	30 (4%)	175 (23%)	18 (2%)
Wymioty	199 (25%)	17 (2%)	171 (22%)	24 (3%)
Neutropenia	196 (25%)	123 (16%)	185 (24%)	96 (13%)
Zmniejszony apetyt	158 (20%)	14 (2%)	139 (18%)	13 (2%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	159 (20%)	84 (11%)	118 (15%)	67 (9%)
Małopłytkowość	159 (20%)	21 (3%)	150 (20%)	14 (2%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	161 (21%)	20 (3%)	115 (15%)	19 (2%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	137 (18%)	16 (2%)	119 (16%)	14 (2%)
Zwiększona aktywność AST	124 (16%)	13 (2%)	70 (9%)	5 (<1%)
Zmniejszona liczba leukocytów	115 (15%)	24 (3%)	77 (10%)	13 (2%)
Zwiększona aktywność ALT	91 (12%)	7 (<1%)	51 (7%)	5 (<1%)
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	98 (13%)	13 (2%)	85 (11%)	9 (1%)
Zwiększona aktywność lipazy	89 (11%)	45 (6%)	34 (4%)	16 (2%)
Wysypka	76 (10%)	7 (<1%)	11 (1%)	0
Osłabienie	76 (10%)	7 (<1%)	83 (11%)	10 (1%)
TRAEs o potencjalnie immunologicznym pochodzeniu				
Endokrynologiczne	109 (14%)	6 (<1%)	3 (<1%)	0
Żołądkowo-jelitowe	265 (34%)	43 (5%)	208 (27%)	25 (3%)
Wątrobowe	211 (27%)	32 (4%)	140 (18%)	18 (2%)
Płucne	41 (5%)	14 (2%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Nerkowe	28 (4%)	7 (<1%)	9 (1%)	2 (<1%)
Skórne	219 (28%)	28 (4%)	109 (14%)	9 (1%)

Uwagi

- Ramy czasowe badania: 27.03.2017 – 24.04.2019
- Randomizacja: do grup w stosunku 1:1; blokowa (wielkość bloku: 6), przy użyciu IWRT (*Interactive Web Response Technology*); czynniki stratyfikacji: status PD-L1 ($\geq 1\%$ vs $<1\%$ lub nieokreślony), region geograficzny (Azja vs USA i Kanada vs reszta świata), status ECOG (0 vs 1), rodzaj chemioterapii (XELOX vs FOLFOX); liasty randomizacyjne generowane przez sponsora;

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

CheckMate-649, NCT02872116; EudraCT Number: 2016-001018-76 (publikacje Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024; doniesienia konferencyjne Elimova 2024 oraz Janjigian 2025)

system rejestracji internetowej został wdrożony przez firmę zewnętrzną, co zapewniło ukrycie kolejności przydzielania do badania do momentu zakończenia przydziału terapii.

- Badanie miało charakter otwarty, więc badacze nie byli zamaskowani w kwestii przydziału terapii.

Publikacje:

- *Janjigian 2021*: DCO 27.05.2020: mediana FU 13,1 mies. (IQR: 6,7-19,1) w grupie NIVO+CTH i 11,1 mies. (IQR: 5,8-16,1) w grupie CTH; minimalny FU 12,1 mies. – analiza dla 1 roku obserwacji, główna publikacja
- *Shitara 2022*: DCO 27.05.2021: minimalny FU 24,0 mies. – uaktualniona analiza dla 2 lat obserwacji
- *Moehler 2023*: DCO 07.2021 – analiza HRQoL
- *Janjigian 2024*: DCO 31.05.2022: 47,4 mies. (zakres: 36,2-61,5) w grupie NIVO+CTH, 47,3 mies. (zakres: 36,6-61,3) w grupie; minimalny FU 36,2 mies. – uaktualniona analiza dla 3 lat obserwacji
- doniesienie *Elimova 2024*: minimalny FU 48 mies. – uaktualniona analiza dla 4 lat obserwacji
- doniesienie *Janjigian 2025*: minimalny FU 60 mies. – uaktualniona analiza dla 5 lat obserwacji – dane z tego doniesienia wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego; dane z pozostałych analiz były niemal identyczne, więc nie prowadzono dodatkowych analiz wrażliwości z wykorzystaniem danych z różnych okresów obserwacji

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis badań bez randomizacji, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji), dyskusja, ograniczenia
[REDAKTA]	opis porównania pośredniego, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	dyskusja
[REDAKTA]	opis badań wtórnych
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność), charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, dyskusja, ograniczenia
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	32
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	32
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	33
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	41
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (produkt leczniczy KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią.....	42
Tabela 7. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wg badań i zakresu danych.....	51
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	54
Tabela 9. Źródła danych prezentujące wyniki badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	55
Tabela 10. Założenia dotyczące mocy statystycznej w badaniach z randomizacją; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.....	57
Tabela 11. Analizy przeprowadzone w ramach badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	58
Tabela 12. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	60
Tabela 13. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	63
Tabela 14. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	66
Tabela 15. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją (na podstawie protokołów); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	71
Tabela 16. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań z randomizacją – populacje ITT i z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 ; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.....	79
Tabela 17. Wiarygodność zewnętrzna badań z randomizacją – zestawienie kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu z kryteriami włączenia do badań; PEMBRO+SoC vs PBO+SoC.....	87
Tabela 18. Opis interwencji stosowanych w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	96
Tabela 19. Leczenie przyjęte przez pacjentów włączonych do badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	99
Tabela 20. Kolejne linie leczenia otrzymane przez pacjentów włączonych do badań z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.....	99
Tabela 21. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).....	103

Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020, Rha 2024, Rha 2025, Wainberg 2022</i>).....	108
Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020, Rha 2024, Rha 2025, Wainberg 2022</i>).....	111
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025</i>). ..	112
Tabela 25. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020, Zhao 2022, Wainberg 2022</i>).	114
Tabela 26. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranych cech klinicznych i demograficznych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>).....	115
Tabela 27. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem cech klinicznych i demograficznych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020</i>).	116
Tabela 28. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020, Chao 2021</i>).	118
Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020, Rha 2024, Rha 2025, Wainberg 2022</i>).....	119
Tabela 30. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025</i>). ..	123
Tabela 31. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – analizy dodatkowe; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (<i>EPAR Keytruda 2023</i>).....	123
Tabela 32. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025</i>).	125
Tabela 33. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020, Zhao 2022, Wainberg 2022</i>). ..	127
Tabela 34. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (<i>Shitara 2020, Chao 2021</i>).	128
Tabela 35. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020, Rha 2024, Rha 2025</i>).	129
Tabela 36. Odpowiedź na leczenie – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020, Rha 2025</i>).	130

Tabela 37. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020, Rha 2024, Rha 2025).	134
Tabela 38. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (EPAR Keytruda 2023).	135
Tabela 39. Odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2024, Rha 2025). ..	135
Tabela 40. Odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020).	137
Tabela 41. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Rha 2024, Rha 2025, Shitara 2020).	138
Tabela 42. Odpowiedź na leczenie; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od stwierdzenia niestabilności mikrosatelitarnej; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020, Chao 2021).	138
Tabela 43. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; średnia zmiana wyniku punktowego po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (CT 2025).	140
Tabela 44. Analiza Q-TWiST; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Wyrwicz 2025).	143
Tabela 45. Analiza Q-TWiST; analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Wyrwicz 2025).	144
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	146
Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa: ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych – dodatkowe dane; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	149
Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa: poszczególne TEAEs; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023).	153
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa: TRAEs, bez względu na stopień nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020, EPAR Keytruda 2023).	162
Tabela 50. Ocena bezpieczeństwa: TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	169
Tabela 51. Ocena bezpieczeństwa: AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem, bez względu na stopień nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	176

Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa: AEs o podłożu immunologicznym, ≥ 3 stopnia nasilenia; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (<i>Rha 2023a</i>).	180
Tabela 53. Charakterystyka metodyki badania KEYNOTE-059.	182
Tabela 54. Źródła danych prezentujące wyniki badania KEYNOTE-059.	183
Tabela 55. Przepływ pacjentów w badaniu KEYNOTE-059.	183
Tabela 56. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania KEYNOTE-059.	184
Tabela 57. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania KEYNOTE-059.	185
Tabela 58. Opis interwencji stosowanych w badaniu KEYNOTE-059.	187
Tabela 59. Stopnie redukcji dawek chemioterapii; badanie KEYNOTE-059.	187
Tabela 60. Analiza skuteczności; PEMBRO + CTH; podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-059.	188
Tabela 61. Analiza bezpieczeństwa – TRAEs bez względu na nasilenie i 3 stopnia; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja <i>Bang 2019</i>	189
Tabela 62. Analiza bezpieczeństwa – TRAEs związane z chemioterapią i pembrolizumabem; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja <i>Bang 2019</i>	190
Tabela 63. Analiza bezpieczeństwa – Ciężkie TRAEs związane z chemioterapią i pembrolizumabem; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja <i>Bang 2019</i>	192
Tabela 64. Analiza bezpieczeństwa – TRAEs prowadzące do przerwania leczenia; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja <i>Bang 2019</i>	192
Tabela 65. Analiza bezpieczeństwa – AEs o podłożu immunologicznym i reakcje związane z wlewem; PEMBRO + CTH; populacja ITT (bez względu na ekspresję PD-L1); badanie KEYNOTE-059; publikacja <i>Bang 2019</i>	194
Tabela 66. Charakterystyka metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	197
Tabela 67. Podstawowe informacje o przepływie pacjentów w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	198
Tabela 68. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	199
Tabela 69. Podsumowanie najważniejszych kryteriów włączenia pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	201
Tabela 70. Wybrane charakterystyki wyjściowe pacjentów uwzględnionych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	204
Tabela 71. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	206
Tabela 72. Udział poszczególnych schematów chemioterapii w ocenianej populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	208
Tabela 73. Porównanie pośrednie OS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i <i>CheckMate-649</i> . .	209
Tabela 74. Porównanie pośrednie PFS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i <i>CheckMate-649</i> . .	210

Tabela 75. Porównanie pośrednie ORR; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.	211
Tabela 76. Porównanie pośrednie TRAEs ≥ 3 ; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	212
Tabela 77. Porównanie pośrednie TRSAEs; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.	213
Tabela 78. Porównanie pośrednie TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	214
Tabela 79. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia nudności; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	216
Tabela 80. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia biegunki; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	217
Tabela 81. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia niedokrwistości; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	219
Tabela 82. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	221
Tabela 83. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmęczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	223
Tabela 84. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia wymiotów; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	225
Tabela 85. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	227
Tabela 86. Działania niepożądane pacjentów leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu (<i>ChPL KEYTRUDA 2025</i>).	232
Tabela 87. Sygnały bezpieczeństwa dotyczące produktu KEYTRUDA zgłaszane komisji PRAC.	241
Tabela 88. Badania w toku oceniające preparat Keytruda.	243
Tabela 89. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, przeżycie całkowite (OS).	347
Tabela 90. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	349
Tabela 91. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).	351
Tabela 92. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, ocena bezpieczeństwa.	353
Tabela 93. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, przeżycie całkowite (OS).	355
Tabela 94. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	357
Tabela 95. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).	359
Tabela 96. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-859, jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL).	361
Tabela 97. Wyniki oceny RoB2 – badanie KEYNOTE-062, ocena bezpieczeństwa.	363
Tabela 98. Wyniki oceny RoB2 – badanie CheckMate-649.	366

Tabela 99. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	369
Tabela 100. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	371
Tabela 101. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	371
Tabela 102. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	372
Tabela 103. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	373
Tabela 104. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	373
Tabela 105. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	373
Tabela 106. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	374
Tabela 107. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	374
Tabela 108. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	376
Tabela 109. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	379
Tabela 110. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	382
Tabela 111. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy w skali AMSTAR 2.....	387
Tabela 112. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	408
Tabela 113. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	408
Tabela 114. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	409
Tabela 115. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania KEYNOTE-859.	410
Tabela 116. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania KEYNOTE-062.	429
Tabela 117. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania KEYNOTE-059.	441
Tabela 118. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania CheckMate-649.	449

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	50
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH.	68
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	110
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza w najdłuższym okresie obserwacji; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	110
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a,</i> <i>Shitara 2020</i>).	122
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – ocena hazardu względnego (HR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza w najdłuższym okresie obserwacji; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	122
Wykres 7. Odpowiedź na leczenie ryzyko względne (RR); CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	133
Wykres 8. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego narzędziem RoB2 w uwzględnionych w porównaniu pośrednim.	201
Wykres 9. Porównanie pośrednie OS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649. ...	210
Wykres 10. Porównanie pośrednie PFS; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.	211
Wykres 11. Porównanie pośrednie ORR; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.	212
Wykres 12. Porównanie pośrednie TRAEs ≥ 3 ; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	213
Wykres 13. Porównanie pośrednie TRSAEs; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649.	214
Wykres 14. Porównanie pośrednie TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	215
Wykres 15. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia nudności; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE- 859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	217
Wykres 16. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia biegunki; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE- 859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	219

Wykres 17. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia niedokrwistości; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.....	221
Wykres 18. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia neuropatii obwodowej; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.	223
Wykres 19. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmęczenia; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.....	225
Wykres 20. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia wymiotów; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.....	227
Wykres 21. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmniejszenia liczby płytek krwi; PEMBRO+CTH vs NIVO+CTH, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.....	229
Wykres 22. Odpowiedź na leczenie – ocena różnicy ryzyka (RD); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; analiza główna; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).....	271
Wykres 23. TRAEs ogółem – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	273
Wykres 24. TEAEs ogółem – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	273
Wykres 25. TEAEs ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	274
Wykres 26. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	275
Wykres 27. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	275
Wykres 28. TEAEs prowadzące do zgonu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	276
Wykres 29. TEAEs prowadzące do zgonu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).....	276
Wykres 30. TRAEs – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	277
Wykres 31. TRAEs – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	277
Wykres 32. TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	278
Wykres 33. TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	278

Wykres 34. TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	279
Wykres 35. TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	279
Wykres 36. TRAEs prowadzące do zgonu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	280
Wykres 37. TRAEs prowadzące do zgonu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2025, Wainberg 2022).	280
Wykres 38. Dowolne TRAEs – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	281
Wykres 39. Dowolne TRAEs – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	281
Wykres 40. Nudności – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	282
Wykres 41. Nudności – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	282
Wykres 42. Biegunka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	283
Wykres 43. Biegunka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	283
Wykres 44. Niedokrwistość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	284
Wykres 45. Niedokrwistość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	284
Wykres 46. Wymioty – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	285
Wykres 47. Wymioty – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	285
Wykres 48. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	286
Wykres 49. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	286
Wykres 50. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	287

Wykres 51. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	287
Wykres 52. Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	288
Wykres 53. Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	288
Wykres 54. Spadek apetytu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	289
Wykres 55. Spadek apetytu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	289
Wykres 56. Zmęczenie – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	290
Wykres 57. Zmęczenie – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	290
Wykres 58. Neuropatia obwodowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	291
Wykres 59. Neuropatia obwodowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	291
Wykres 60. Neutropenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	292
Wykres 61. Neutropenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	292
Wykres 62. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	293
Wykres 63. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	293
Wykres 64. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD ocena ryzyka względnego (RR); -062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	294
Wykres 65. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	294
Wykres 66. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	295
Wykres 67. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	295

Wykres 68. Astenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	296
Wykres 69. Astenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	296
Wykres 70. Małopłytkowość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	297
Wykres 71. Małopłytkowość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	297
Wykres 72. Zapalenie błony śluzowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	298
Wykres 73. Zapalenie błony śluzowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	298
Wykres 74. Zapalenie jamy ustnej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	299
Wykres 75. Zapalenie jamy ustnej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	299
Wykres 76. Wysypka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	300
Wykres 77. Wysypka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	300
Wykres 78. Zaparcia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	301
Wykres 79. Zaparcia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	301
Wykres 80. Spadek masy ciała – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	302
Wykres 81. Spadek masy ciała – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	302
Wykres 82. Zaburzenia smaku (dysgeuzja) – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	303
Wykres 83. Zaburzenia smaku (dysgeuzja) – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	303
Wykres 84. Leukopenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	304

Wykres 85. Leukopenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	304
Wykres 86. Świąd – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	305
Wykres 87. Świąd – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	305
Wykres 88. Hipokaliemia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	306
Wykres 89. Hipokaliemia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	306
Wykres 90. Podwyższenie stężenia kreatyniny w krwi – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	307
Wykres 91. Podwyższenie stężenia kreatyniny w krwi – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	307
Wykres 92. Dowolne TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	308
Wykres 93. Dowolne TRAEs ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	308
Wykres 94. Nudności – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	308
Wykres 95. Nudności – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	309
Wykres 96. Biegunka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	309
Wykres 97. Biegunka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	310
Wykres 98. Niedokrwistość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	310
Wykres 99. Niedokrwistość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	311
Wykres 100. Wymioty – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	311
Wykres 101. Wymioty – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	312

Wykres 102. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	312
Wykres 103. Zmniejszenie liczby płytek krwi – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	313
Wykres 104. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	313
Wykres 105. Zmniejszenie liczby neutrofilów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	314
Wykres 106. Zespół erytrodyssestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	314
Wykres 107. Zespół erytrodyssestezji dłoniowo-podeszwowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	315
Wykres 108. Spadek apetytu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	315
Wykres 109. Spadek apetytu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	316
Wykres 110. Zmęczenie – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	316
Wykres 111. Zmęczenie – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	317
Wykres 112. Neuropatia obwodowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	317
Wykres 113. Neuropatia obwodowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	318
Wykres 114. Neutropenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	318
Wykres 115. Neutropenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	319
Wykres 116. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	319
Wykres 117. Obwodowa neuropatia czuciowa – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	320
Wykres 118. Niedoczynność tarczycy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (<i>Rha 2023a, Shitara 2020</i>).	320

Wykres 119. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	321
Wykres 120. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	321
Wykres 121. Zmniejszenie liczby leukocytów – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	322
Wykres 122. Astenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	322
Wykres 123. Astenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	323
Wykres 124. Małopłytkowość – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	323
Wykres 125. Małopłytkowość – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	324
Wykres 126. Zapalenie błony śluzowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	324
Wykres 127. Zapalenie błony śluzowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	325
Wykres 128. Zapalenie jamy ustnej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	325
Wykres 129. Zapalenie jamy ustnej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	326
Wykres 130. Wysypka – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	326
Wykres 131. Wysypka – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	327
Wykres 132. Hipokaliemia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	327
Wykres 133. Hipokaliemia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	328
Wykres 134. Leukopenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	328
Wykres 135. Leukopenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (EPAR Keytruda 2023, Shitara 2020).	329

Wykres 136. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	329
Wykres 137. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	330
Wykres 138. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	330
Wykres 139. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zakończenia leczenia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	331
Wykres 140. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	331
Wykres 141. AEs o podłożu immunologicznym prowadzące do zgonu – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	332
Wykres 142. Niedoczynność tarczycy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	332
Wykres 143. Niedoczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	333
Wykres 144. Nadczynność tarczycy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	333
Wykres 145. Nadczynność tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	334
Wykres 146. Zapalenie okrężnicy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	334
Wykres 147. Zapalenie okrężnicy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	335
Wykres 148. Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	335
Wykres 149. Nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>) – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	336
Wykres 150. Zapalenie tarczycy – ocena ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	336
Wykres 151. Zapalenie tarczycy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	337
Wykres 152. Niewydolność kory nadnerczy – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	337

Wykres 153. Niewydolność kory nadnerczy – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	338
Wykres 154. Zapalenie wątroby – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	338
Wykres 155. Zapalenie wątroby – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	339
Wykres 156. Poważne reakcje skórne – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	339
Wykres 157. Poważne reakcje skórne – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	340
Wykres 158. Zapalenie przysadki mózgowej – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	340
Wykres 159. Zapalenie przysadki mózgowej – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	341
Wykres 160. Zapalenie nerek – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	341
Wykres 161. Zapalenie nerek – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	342
Wykres 162. Zapalenie trzustki – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	342
Wykres 163. Zapalenie trzustki – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	343
Wykres 164. Cukrzyca typu 1 – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	343
Wykres 165. Cukrzyca typu 1 – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	344
Wykres 166. Reakcje związane z wlewem – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	344
Wykres 167. Reakcje związane z wlewem – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	345
Wykres 168. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia – ocena ryzyka względnego (RR); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	345
Wykres 169. Dowolne AEs o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia – ocena różnicy ryzyka (RD); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (Rha 2023a, Shitara 2020).	346

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne 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/wytyczne-hta-2/>
- APD Keytruda 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: KEYTRUDA® (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka 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.
- Bang 2017** Bang YJ, Muro K, Fuchs CS, Golan T, Geva T, Hara H, Jalal SI, Borg C, Doi T, Wainberg ZA, Wang J, Koshiji M, Dalal RP, Chung HC. KEYNOTE-059 cohort 2: Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. Journal of Clinical Oncology. 35 (15). https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4012
- Bang 2019** Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, Muro K, Fuchs CS, Geva R, Hara H, Golan T, Garrido M, Jalal SI, Borg C, Doi T, Yoon HH, Savage MJ, Wang J, Dalal RP, Shah S, Wainberg ZA, Chung HC. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. Gastric Cancer 2019; 22(4):828-837. DOI:10.1007/s10120-018-00909-5
- Beshr 2024** Beshr MS, Beshr IA, Al Hayek M, Alfaqaih SM, Abuajamieh M, Basheer E, Wali AK, Ekreer M, Chenfouh I, Khashan A, Hassan ET, Elnaami SM, Elhadi M. PD-1/PD-L1 Inhibitors in Combination With Chemo or as Monotherapy vs. Chemotherapy Alone in Advanced, Unresectable HER2-Negative Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. Clin Oncol 2024; 36(12):797-808. DOI:10.1016/j.clon.2024.09.007
- 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.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683-91.
- Cai 2025** Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J. Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2024; 193:104216. DOI:10.1016/j.critrevonc.2023.104216

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- Chang 2022** Chang X, Ge X, Zhang Y, Xue X. The current management and biomarkers of immunotherapy in advanced gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(21):e29304. DOI:10.1097/MD.00000000000029304
- Chao 2021** Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, Bang YJ, De Vita F, Landers G, Yen CJ, Chau I, Elme A, Lee J, Özgüroglu M, Catenacci D, Yoon HH, Chen E, Adelberg D, Shih CS, Shah S, Bhagia P, Wainberg ZA. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2021; 7(6):895-902. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0275
- ChPL Keytruda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 19.06.2025 r. – EMEA/H/C/PSUSA/00010403/202409. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- 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.
- CT 2025** ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062).
Dostępne on-line pod adresem: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02494583?tab=results>
Data ostatniego dostępu::26.08.2025 r.
- da Silva 2021** da Silva LL, Aguiar PN Jr, Park R, Edelman Saul E, Haaland B, de Lima Lopes G. Comparative Efficacy and Safety of Programmed Death-1 Pathway Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Phase III Clinical Trials. *Cancers (Basel)* 2021; 13(11). DOI:10.3390/cancers13112614
- Deng 2025** Deng N, Yan Z, Wang S, Song M, Hu H. Utilization of Immune Checkpoint Inhibitors in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Advanced Metastatic, or Unresectable Gastric Cancer Under All Combined Positive Score Grading: Evaluation of Efficacy Based on Individual Patient Data Reconstruction and Secondary Analyses. *Clin Ther* 2025; 47(2):148-157. DOI:10.1016/j.clinthera.2024.11.014
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- Elimova 2024** Elimova E, Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz LS, Yamaguchi K, Cleary JM, Bruges Maya RE, Karamouzis M, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Feeney K, Wang R, Nathani R, Janjigian YY. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4-year follow-up of CheckMate 649. *JCO.* 2024;42(16_suppl):4040-4040. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4040
- EMA 2025** European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- EPAR Keytruda 2023** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Keytruda. International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0135. 12 October 2023 EMA/506795/2023. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0135-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 11.08.2025 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: 25.08.2025 r.
- FAERS 2025** 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: 25.08.2025 r.
- Fan 2023** Fan L, Lu N, Zhang L, Zhang J, Li J, Cui M, Zhang M. First-line treatment options for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer patients with PD-L1-positive: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg* 2023; 85(6):2875-2883. DOI:10.1097/MS9.0000000000000765
- FDA 2025** Highlights of prescribing information KEYTRUDA® (pembrolizumab). Dostępne on-line pod adresem: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/125514s174lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 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
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Guo 2022** Guo X, Yang B, He L, Sun Y, Song Y, Qu X. PD-1 inhibitors plus oxaliplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatments for advanced gastric cancer: A network meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13:905651. DOI:10.3389/fimmu.2022.905651
- 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.
- 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, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10294):27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
- Janjigian 2024** Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Karamouzis M, Bruges R, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, Zander T, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Feeny K, Wang R, Lei M, Chen C, Nathani R, Shitara K. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(17):2012-2020. DOI:10.1200/JCO.23.01601
- Janjigian 2025** Janjigian YY, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Cleary JM, Elimova E, Bruges RE, Karamouzis M, Skoczylas T, Bragagnoli A, Liu T, Tehfe M, McCraith S, Hu N, Zhang J, Shitara K. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649. *JCO*. 2025;43(4_suppl):398-398. doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.398
- Kamposioras 2021** Kamposioras K, Ntellas P, Nikolaou M, Germetaki T, Gazouli I, Dadouli K, Zarkavelis G, Amylidi A-L, Tolia M, Mauri D. Immunotherapy Efficacy in the Initial Lines of Treatment in Advanced Upper Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review of the Literature. *JNCI Cancer Spectr* 2021; 5(6). DOI:10.1093/jncics/pkab088
- 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
- Li 2024** Li J, Hu X, Zhang S. Efficacy and side effects of pembrolizumab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: A meta-analysis. *Oncol Lett* 2024; 28(2):371. DOI:10.3892/ol.2024.14504
- 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.
- Liu 2022** 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
- Liu 2023** Liu B-W, Shang Q-X, Yang Y-S, Chen L-Q. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13. DOI:10.3389/fonc.2023.1077675
- Mansoor 2025** Mansoor H, Gohar M, Attaria A, Karim FF, Naeem U, Khan M, Iqbal J. Evaluating comparative effectiveness of pembrolizumab-based therapy versus chemotherapy in treatment of gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Med* 2025; 25(1):98. DOI:10.1007/s10238-025-01610-5
- 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.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- 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.
- Noori 2022** Noori M, Mahjoubfar A, Azizi S, Fayyaz F, Rezaei N. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric and esophageal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2022; 113. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109317
- 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
- Piao 2025** Piao H, Wenping L, Chengde L, Haoming L, Xiaohan Z, Yingdi L, Xuezheng Z, Shumei M. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2025; 81(8):1129-1139. DOI:10.1007/s00228-025-03861-3
- PRAC 2019** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-june-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2019a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-30-september-3-october-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2019b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-2-5-september-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-13-16-january-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2020a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-9-12-march-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2020b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-may-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

PRAC 2020c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-28-september-1-october-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2020d	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2020e	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-23-26-november-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2020f	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-26-29-october-2020_en.pdf https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-3-6-may-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2021	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-3-6-may-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2021a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-05-08-july-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2021b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-january-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2021c	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-6-9-april-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2023	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-6-9-february-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2023a	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
PRAC 2023b	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.

- PRAC 2024** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2024a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2024b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2025** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- PRAC 2025a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Draft agenda for the meeting: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-7-10-april-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- Pu 2025** Pu W, Li S, Zhang J, Huang J, Li J, Jiang Y, Xu Z, Yi F, Lan Y, Xiao Q, Chen W, Jin J. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in combination with chemotherapy as a first-line treatment for unresectable, locally advanced, HER2-negative gastric or gastroesophageal junction cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2025; 16. DOI:10.3389/fimmu.2025.1566939
- Rha 2023a** Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Cil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(11):1181-1195. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
- Rha 2023b** Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Vasconcelos Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Cil T, Melo Cruz F, Qin S, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Oh D-Y. KEYNOTE-859 study of pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Outcomes in the protocol-specified PD-L1-selected populations. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 41, Number 16_suppl. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4014
- Rha 2024** Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Vasconcelos Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Cil T, Melo Cruz F, D-Y, Bordia S, Bhagia P, Qin S. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Updated results from the KEYNOTE-859 study. *Journal of Clinical Oncology*. 43(16).
- Rha 2025** Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery M, Cil T, Cruz F, Oh D-Y, LeConte P, Bhagia P, Qin S. KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

- previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 43(16).
- Shaibu 2024** Shaibu Z, Yang F, Ting L, Dzidula L, Yusuf AE, Chen Z-H, Zhu W. Comparative efficacy of programmed death ligand 1 inhibition and chemotherapy in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with combined positive score – a meta-analysis. *Wspolczesna Onkol* 2024; 28(3):183-190. DOI:10.5114/wo.2024.144107
- 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>
- Shitara 2020** Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(10):1571-1580. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3370
- Shitara 2022** Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, Yamaguchi K, Wyrwicz L, Skoczylas T, Bragagnoli AC, Liu T, Tehfe M, Elimova E, Bruges R, Zander T, de Azevedo S, Kowalyszyn R, Pazo-Cid R, Schenker M, Cleary JM, Yanez P, Feeney K, Karamouzis MV, Poulart V, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Janjigian YY. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022; 603(7903):942-948. DOI:10.1038/s41586-022-04508-4
- 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.
- Tabernero 2021** Tabernero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, Li K, Adelberg D, Qin SK. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Future Oncol* 2021; 17(22):2847-2855. DOI:10.2217/fon-2021-0176
- Theophilus 2024** Theophilus A, Wang Y, Da W, Xu Y, Li Q, Chen Z, Ma J, Shaibu Z. Exploring program death-1 and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 safety in gastric cancer clinical trials: A meta-analysis. *Qatar Med J* 2024; 2024(3). DOI:10.5339/qmj.2024.31
- 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%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
- Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <https://www.vigiaccess.org/>
- Data ostatniego dostępu: 25.08.2025 r.

- Wainberg 2017** Wainberg ZA, Jalal S, Muro K, Yoon HH, Garrido M, Golan T, Doi T, Catenacci DV, Geva R, Ku G, Bleeker J, Bang Y-J, Hara H, Chung HC, Savage M, Wang J, Koshiji M, Dalal R, Fuchs CS. PR KEYNOTE-059 Update: Efficacy and safety of pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy in patients with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer. *Ann Oncol* 2017; 28:v616-v617.
- Wainberg 2019** Wainberg ZA, Yoon HH, Catenacci DVT, Jalal SI, Muro K, Garrido M, Golan T, Doi T, Geva R, Ku GY, Bleeker JS, Bang YJ, Hara H, Chung HC, Wang JD, Hazzard A, Shah S, Fuchs CS. Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) alone or in combination with chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced gastric or gastroesophageal (G/GEJ) cancer: Long-term follow up from KEYNOTE-059. *J Clin Oncol* 2019; 37.
- Wainberg 2022** Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, Wyrwicz L, Wook Lee K, Kudaba I, Garrido M, Chung HCC, Lee J, Salguero HRC, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Goekkurt E, Satake H, Chao J, Kher U, Shah S, Bhagia P, Tabernero J. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(4 SUPPL).
- Wan 2024** 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 2024** 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
- 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.
- Wyrwicz 2025** Wyrwicz L, Kalampoki V, Valderrama A, Ramakrishnan K, Young K. Q-TWiST analysis of pembrolizumab or placebo plus chemotherapy for patients with advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer in KEYNOTE-859. *Journal of clinical oncology* 2025; 43.
- Wysocki 2024** Wysocki PT, Januszewicz W, Wysocki WM, Starzyńska T. Rak żołądka III.D.6.1. W: Interna Szczeklika. Data weryfikacji: 3 czerwca 2025. Dostęp online: <https://premium.mp.pl/podreczniki/interna-szczeklika/chapter/B01.III.D.6.1>.
Data ostatniego dostępu: 22.08.2025 r.
- Yue 2024** Yue Y, Wang Q, Wei M, Ding F, Li J, Zheng B. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy for the treatment of metastatic cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine* 2024; 103(50):e40826. DOI:10.1097/MD.00000000000040826
- Zhang 2024** Zhang L, Huang L, Liu Z, Ling T. Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat* 2024; 23. DOI:10.1177/15330338241273286
- Zhang 2024a** Zhang X-M, Yang T, Xu Y-Y, Li B-Z, Shen W, Hu W-Q, Yan C-W, Zong L. Effectiveness and tolerability of programmed cell death protein-1 inhibitor + chemotherapy compared to chemotherapy for upper gastrointestinal tract cancers. *World J Gastrointest Oncology* 2024; 16(4):1613-1625. DOI:10.4251/wjgo.v16.i4.1613

- Zhang 2025** Zhang W, Guo K, Zheng S. Immunotherapy Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis Based on Specific PD-L1 CPS. *Curr Oncol* 2025; 32(2). DOI:10.3390/curroncol32020112
- Zhang 2025a** Zhang Y, Peng W, Yang W, Zhang W, Fan Y. Efficacy and safety of programmed cell death protein-1 inhibitor for first-line therapy of advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a network meta-analysis. *Front Immunol* 2025; 16:1500954. DOI:10.3389/fimmu.2025.1500954
- Zhao 2022** Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, Tan BKJ, Teo CB, Syn NL, Smyth EC, Soon YY, Sundar R. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2022; 40(4):392-402. DOI:10.1200/JCO.21.01862