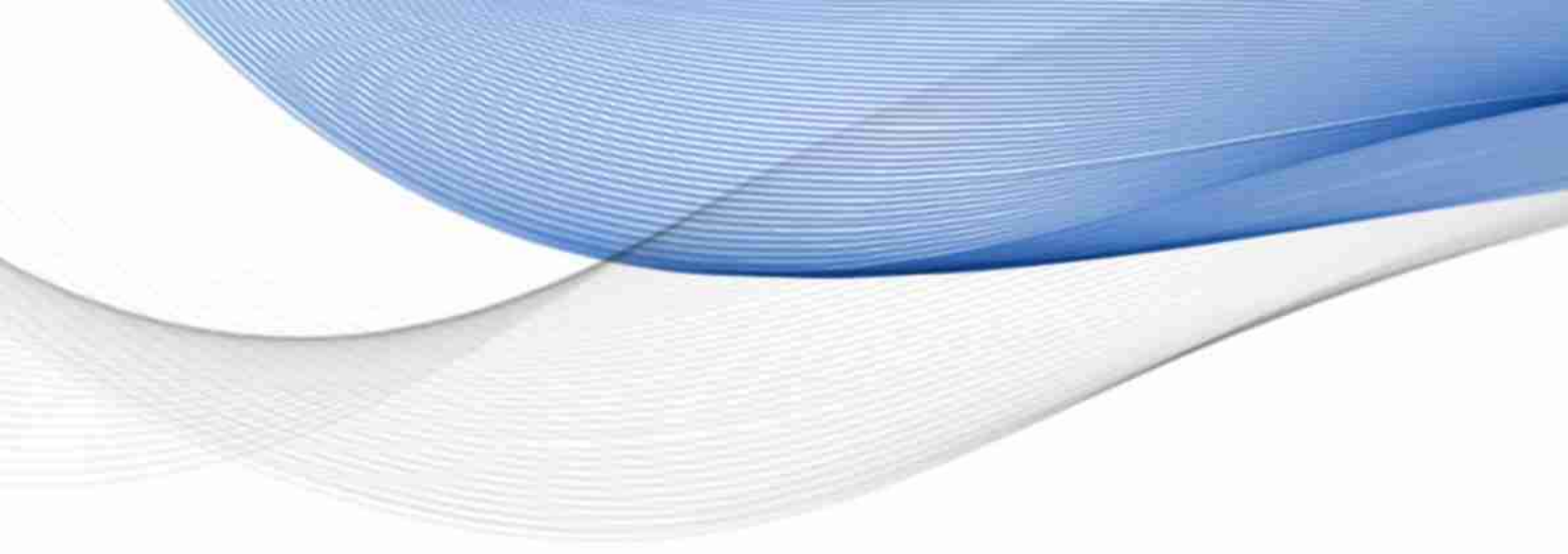




# Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Dane kontaktowe**

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

**Zamawiający**

MSD Polska Sp. z o.o.  
ul. Chłodna 51  
00-867 Warszawa  
Polska

# Spis treści

|                                                                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Spis treści.....                                                                                                                              | 2         |
| Wykaz skrótów i akronimów .....                                                                                                               | 4         |
| Streszczenie .....                                                                                                                            | 6         |
| <b>1 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>                                                                                                   | <b>10</b> |
| <b>2 Cel analizy .....</b>                                                                                                                    | <b>11</b> |
| <b>3 Metodyka.....</b>                                                                                                                        | <b>12</b> |
| 3.1 Strategia wyszukiwania badań.....                                                                                                         | 12        |
| 3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....                                                                                                         | 13        |
| 3.3 Strategia ekstrakcji danych.....                                                                                                          | 14        |
| 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....                                                                                      | 14        |
| 3.5 Metody syntezy danych .....                                                                                                               | 15        |
| <b>4 Wyniki .....</b>                                                                                                                         | <b>17</b> |
| 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych .....                                                                                                     | 17        |
| 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....                                                                                                  | 18        |
| 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....                                                                                       | 21        |
| 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy .....                                                                                         | 21        |
| 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....                                                                                            | 23        |
| 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....                                                                           | 25        |
| 4.2.1.4 Opis populacji .....                                                                                                                  | 26        |
| 4.2.1.4.1 Populacja całkowita.....                                                                                                            | 26        |
| 4.2.1.4.2 Populacja w stopniu III-IVA wg FIGO 2014.....                                                                                       | 28        |
| 4.2.1.5 Opis punktów końcowych .....                                                                                                          | 30        |
| 4.3 Analiza skuteczności .....                                                                                                                | 32        |
| 4.3.1 Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią (porównanie bezpośrednie) .....    | 32        |
| 4.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) .....                                                                                      | 32        |
| 4.3.1.2 Przeżycie całkowite (OS).....                                                                                                         | 34        |
| 4.3.1.3 Odpowiedź na leczenie.....                                                                                                            | 35        |
| 4.4 Analiza bezpieczeństwa .....                                                                                                              | 38        |
| 4.4.1 Bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią (porównanie bezpośrednie) ..... | 38        |
| 4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.....                                                                              | 39        |
| 4.4.1.1.1 Pierwsza analiza pośrednia .....                                                                                                    | 39        |
| 4.4.1.1.2 Druga analiza pośrednia .....                                                                                                       | 42        |
| 4.4.1.2 Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem.....                                                                                       | 45        |
| 4.4.1.2.1 Pierwsza analiza pośrednia .....                                                                                                    | 45        |
| 4.4.1.2.2 Druga analiza pośrednia .....                                                                                                       | 48        |

|           |                                                                                                      |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.4.1.3   | Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym .....                                                | 51        |
| 4.4.1.3.1 | Pierwsza analiza pośrednia .....                                                                     | 51        |
| 4.4.1.3.2 | Druga analiza pośrednia .....                                                                        | 52        |
| 4.5       | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL ..... | 55        |
| <b>5</b>  | <b>Ograniczenia .....</b>                                                                            | <b>60</b> |
| <b>6</b>  | <b>Dyskusja.....</b>                                                                                 | <b>62</b> |
| 6.1       | Dostępne dane i zastosowane metody .....                                                             | 62        |
| 6.2       | Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....                                                   | 63        |
| 6.3       | Wyniki innych analiz .....                                                                           | 67        |
| 6.3.1     | Metaanalizy i przeglądy systematyczne .....                                                          | 67        |
| 6.3.2     | Badanie II fazy .....                                                                                | 68        |
| 6.3.3     | Badanie RWE .....                                                                                    | 70        |
| <b>7</b>  | <b>Wnioski .....</b>                                                                                 | <b>71</b> |
| <b>8</b>  | <b>Aneks .....</b>                                                                                   | <b>72</b> |
| 8.1       | Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....                                            | 72        |
| 8.2       | Skala AMSTAR .....                                                                                   | 73        |
| 8.3       | Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....                                                  | 75        |
| 8.4       | Kryteria Cook'a .....                                                                                | 77        |
| 8.5       | Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych.....                                                    | 78        |
| 8.6       | Zestawienie odrzuconych badań wtórnych .....                                                         | 78        |
| 8.7       | Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....                                                | 80        |
| 8.8       | Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych .....                                                      | 80        |
| 8.9       | Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....                          | 82        |
| 8.9.1     | Skala sprawności ECOG .....                                                                          | 82        |
| 8.9.2     | Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1.....                                         | 82        |
| 8.9.3     | Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 .....                                                                   | 83        |
| 8.10      | Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....                              | 86        |
|           | <b>Spis rycin .....</b>                                                                              | <b>87</b> |
|           | <b>Spis tabel .....</b>                                                                              | <b>88</b> |
|           | <b>Bibliografia .....</b>                                                                            | <b>91</b> |

## Wykaz skrótów i akronimów

|               |                                                                                                                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE            | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )                                                                                                                         |
| AOTMiT        | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                         |
| b.d.          | Brak danych                                                                                                                                                                |
| ChPL          | Charakterystyka produktu leczniczego                                                                                                                                       |
| CI            | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )                                                                                                                       |
| CPS           | Łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i> )                                                                                                              |
| CR            | Całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> )                                                                                                                       |
| CRT           | Chemioradioterapia (ang. <i>chemoradiotherapy</i> )                                                                                                                        |
| EBRT          | Radioterapia wiązkami zewnętrznymi (ang. <i>external beam radiotherapy</i> )                                                                                               |
| EMA           | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                                          |
| EORTC-QLQ-C30 | Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów z nowotworami (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> ) |
| EQ-VAS        | Druga część kwestionariusza EQ-5D, zawierająca wizualną skalę analogową (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )                                                               |
| FAERS         | System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i> )                                                                                  |
| FDA           | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )                                                                                  |
| HR            | Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )                                                                                                                                  |
| HTA           | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                                                                                   |
| imAE          | Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. <i>Immune-mediated adverse events</i> )                                                                              |
| ITT           | Typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )                                                                                             |
| MID           | Minimalna istotna różnica (ang. <i>minimally important difference</i> )                                                                                                    |
| NCCN          | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                                                                               |
| NICE          | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                                                   |
| NNH           | Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i> )                                        |
| NR            | Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )                                                                                                                                  |
| ORR           | Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i> )                                                                                                    |
| OS            | Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )                                                                                                                           |
| PD            | Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )                                                                                                                       |
| PD-L1         | Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death Ligand-1</i> )                                                                                          |
| PFS           | Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )                                                                                              |
| PICO(S)       | Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )                                           |
| PR            | Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )                                                                                                            |
| RCT           | Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )                                                                                    |
| RD            | Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )                                                                                                                              |
| RECIST v1.1   | Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i> )                                              |
| RR            | Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )                                                                                                                               |

|      |                                                                                                      |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SD   | Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )                                                   |
| TEAE | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> ) |
| TRAE | Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i> )           |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                  |

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Rak szyjki macicy to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, rozwijający się w szyjce macicy. Rak szyjki macicy jest w skali świata czwartym pod względem częstości występowania nowotworem u kobiet.

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, *programmed cell death-1*) (izotyp IgG4/kappa ze stabilizującą modyfikacją sekwencji regionu Fc) wytwarzane metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego. Pembrolizumab wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza. Leczenie immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 zapewnia nowe podejście terapeutyczne dla kobiet z rakiem szyjki macicy poprzez reaktywację mikrośrodkowiska immunologicznego guza.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności oraz ocena bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią (z wykorzystaniem platyny) w I linii leczenia pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Komparator stanowić będzie sama chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny).

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library (data wyszukiwania 20.11.2024). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Oceny wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 1 randomizowane badanie kliniczne pembrolizumabu stosowanego początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioradioterapią, przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii (KEYNOTE-A18). Chemioradioterapia obejmowała stosowanie przez 5 pierwszych cykli cisplatyny (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) wraz z jednoczesną radioterapią wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-A18 przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 (N=598), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz wnioskowanym wskazaniem. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii oceniano na podstawie wyników badania KEYNOTE-A18. Pacjenci włączeni do badania KEYNOTE-A18, w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie przez 5 cykli plus chemioradioterapię, a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg lub placebo co 6 tygodni przez 15 cykli. Chemioradioterapia obejmowała cisplatynę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> podawaną dożylnie raz w tygodniu przez 5 cykli (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapię wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. Pembrolizumab podawano przed chemioterapią. Czynniki stratyfikacyjne randomizacji obejmowały rodzaj planowanej EBRT, stadium zaawansowania nowotworu i planowaną całkowitą dawkę radioterapii.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania KEYNOTE-A18 przedstawiono na podstawie dostępnych danych z 2. analizy pośredniej (data odcięcia: 08.01.2024 r.), w której mediana okresu obserwacji wyniosła 29,9 miesiące (IQR: 23,3; 34,3) w obu ramionach leczenia. W dalszej części analizy przedstawiono także wyniki 1. analizy pośredniej (data odcięcia: 09.01.2023), w której mediana okresu obserwacji wyniosła 17,9 miesiące (IQR: 11,3; 22,3) w obu ramionach leczenia.

Skuteczność oceniano w podgrupie pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, z kolei bezpieczeństwo terapii w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej). Do czasu przeprowadzenia 2. analizy pośredniej mediana czasu trwania leczenia wyniosła 19 miesięcy w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 18 miesięcy w grupie leczonych samą chemioradioterapią. W obu grupach mediana liczby cykli leczenia pembrolizumabem lub placebo wyniosła 17, a cisplatyną 5. W przypadku stosowania radioterapii czas leczenia i dawkowania dla obu grup leczonych był podobny i mieścił się w założeniach badania.

Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii w populacji pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA (1 RCT, N=598)

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w populacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowe punkty końcowe badania KEYNOTE-A18: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie oraz przeżycie całkowite (OS) i następujący drugorzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie.

W czasie mediany 29,9 miesiące obserwacji terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią (5 cykli) w porównaniu do samej chemioradioterapii (5 cykli) w populacji pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wiązała się istotnym statystycznie:

- **zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby wg oceny badacza o 43%** (HR=0,57; 95%CI: 0,43; 0,76; p<0,0001);
- **zmniejszeniem ryzyka zgonu o 43%** (HR=0,57; 95%CI: 0,39; 0,83; p=0,0016),
- **większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) wg kryteriów RECIST 1.1** (RR=1,17; 95%CI: 1,02; 1,34; p=0,021).

Mediana PFS i OS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup.

Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 64,0% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią i u 54,7% pacjentek leczonych samą chemioradioterapią. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami pod względem wystąpienia obiektywnej czy częściowej odpowiedzi na leczenie. Progresję choroby odnotowywano rzadziej w grupie z pembrolizumabem w odniesieniu do grupy kontrolnej (7,5% vs. 11,0%), jednak różnica ta również nie była istotna statystycznie (RR=0,68; 95%CI: 0,41; 1,15; p=0,150).

Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii u pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w populacji *as-treated* (1 RCT, N=1058)

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią **nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioradioterapii** pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia nasilenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia i związanych z leczeniem, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią jak i samą chemioradioterapią należały: anemia, nudności i biegunka. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofilii. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia czy związanych z leczeniem, które wystąpiły u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup.

Terapia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązała się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem** wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,12; 95%CI: 1,04; 1,20; p=0,002),
- ciężkich TRAE (RR=1,44; 1,09; 1,90; p=0,010),
- TRAE prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z leków (RR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,91; p=0,011),
- jakichkolwiek TRAE 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,13; 95%CI: 1,03; 1,23; p=0,008),
- jakichkolwiek imAE dowolnego stopnia nasilenia (RR=2,30; 95%CI: 1,85; 2,85; p<0,001),
- jakichkolwiek imAE 3.-5. stopnia nasilenia (RR=3,85; 95%CI: 1,56; 8,22; p=0,003),
- leukopenii dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,67; p=0,019),
- leukopenii dowolnego stopnia nasilenia związanej z leczeniem (RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74; p=0,012),
- niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=3,29; 95%CI: 2,31; 4,68; p<0,001),
- niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia związanej z leczeniem (RR=3,75; 95%CI: 2,55; 5,50; p<0,001),
- niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia (RR=3,32; 95%CI: 2,33; 4,72; p<0,001),
- nadczynności tarczycy dowolnego stopnia nasilenia o podłożu immunologicznym (RR=4,28; 95%CI: 2,47; 7,42; p<0,001),
- zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia (RR=1,33; 95%CI: 1,03; 1,71; p=0,027)
- zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,50; 95%CI: 1,14; 1,97; p=0,004),
- zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia nasilenia (RR=3,68; 95%CI: 1,03; 13,12; p=0,044).

Jak wskazują autorzy badania, profil bezpieczeństwa w grupie pacjentek z pembrolizumabem i chemioradioterapią był zgodny z oczekiwaniami jakie przyjęto na podstawie profili bezpieczeństwa obserwowanych wcześniej dla poszczególnych komponentów leczenia. W grupie pembrolizumab-chemioradioterapia nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Terapia z zastoso-

waniem pembrolizumabu nie pogorszyła znanych toksycznych skutków związanych z chemioradioterapią, nie zaburzyła też ekspozycji na cisplatynę ani nie opóźniła podawania radioterapii. Zgodnie z oczekiwaniami, w grupie pembrolizumab-chemioradioterapia zaobserwowano wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym niż w grupie placebo-chemioradioterapia; jednak chemioradioterapia nie nasiliła tych zdarzeń.

## Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią w I linii leczenia pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania samej chemioradioterapii. Jak wskazują wyniki badania KEYNOTE-A18 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią powoduje redukcję ryzyka zgonu o 43% oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu o 43%. Dodanie pembrolizumabu do chemioradioterapii skutkowało także statystycznie istotnym zwiększeniem odsetka pacjentek z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią był możliwy do kontrolowania. Podczas stosowania leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leukopenią, niedoczynnością tarczycy, nadczynnością tarczycy, zapaleniem tarczycy czy zwiększonym poziomem aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej było większe względem leczenia samą chemioradioterapią. Pembrolizumab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym wspomnianych wyżej niedoczynności, nadczynności czy zapalenia tarczycy. Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią nie różniła się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioradioterapii w zakresie częstości występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Leczenie pembrolizumabem z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z komponentów leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną w Polsce, istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA. Pembrolizumab w leczeniu raka szyjki macicy jest pierwszą innowacyjną terapią, która jest inicjowana z intencją całkowitego wyleczenia tego nowotworu. Dodanie pembrolizumabu do obecnego standardu terapeutycznego, tj. chemioradioterapii istotnie zwiększyłoby szanse pacjentek na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, a w części przypadków – na całkowite wyleczenie.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kryterium            | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (P)        | Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.                                                                                                                                                                  |
| Interwencja (I)      | Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL (początkowo w skojarzeniu z chemioradioterapią* (5 podań), a następnie w monoterapii)                                                                                                                                                                                       |
| Komparator (C)       | Chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny)                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Efekty zdrowotne (O) | Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane zgodnie z rejestrowanymi w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18.</li> </ul> |
| Typ badań (S)        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne,</li> <li>• badania wtórne.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                       |

\*radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy przeprowadzonego zgodnie ze schematem PICOS.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy:

- Medline (PubMed): do 20.11.2024,
- EMBASE (Embase.com): do 20.11.2024,
- Cochrane Library: do 20.11.2024.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■■■■).

## 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.4) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

| Parametr        | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kryteria wyłączenia                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja       | Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Niespełnienie kryteriów włączenia                                                                                                                                             |
| Interwencja     | Keytruda® (pembrolizumab) skojarzona początkowo z chemioradioterapią (z wykorzystaniem platyny), a następnie w monoterapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Niespełnienie kryteriów włączenia                                                                                                                                             |
| Komparator      | Chemioradioterapia (z wykorzystaniem platyny)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niespełnienie kryteriów włączenia                                                                                                                                             |
| Punkty końcowe  | Skuteczność <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane dowolnego typu,</li> <li>• działania niepożądane dowolnego typu</li> </ul>                                                                                | Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia                                                                                                              |
| Typ badań       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych</li> <li>• badania kliniczne bez randomizacji</li> <li>• badania kliniczne jednoramienne</li> <li>• badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów)</li> <li>• przeglądy systematyczne</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace przeglądowe i pogładowe,</li> <li>• opisy przypadków, opisy serii przypadków,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> </ul> |
| Stan publikacji | Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferen-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• raporty badań klinicznych,</li> <li>• listy do redakcji</li> </ul>                                                                   |

| Parametr      | Kryteria włączenia                                                                          | Kryteria wyłączenia                                 |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|               | cyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia |                                                     |
| Inne kryteria | Publikacje w języku angielskim i polskim                                                    | Publikacje w innych językach niż angielski i polski |

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOT-MiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej należy ocenić za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (Aneks 8.2). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),

- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

| Typ badania                            | Rodzaj badania | Opis podtypu                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny RCT             | IA             | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.                                                                                                                                                                     |
|                                        | IB             | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.                                                                                                                                                                                         |
| Badanie eksperymentalne                | IIA            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT). |
|                                        | IIB            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.                                                                                                                                                         |
|                                        | IIC            | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).                                                                                                               |
|                                        | IID            | Badanie jednoramienne.                                                                                                                                                                                                              |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA           | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.                                                                                                                                                                                        |
|                                        | IIIB           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.                                                                                                                                             |
|                                        | IIIC           | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.                                                                                                                                              |
|                                        | IIID           | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.                                                                                                                                           |
|                                        | IIIE           | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).                                                                                                                                                              |
| Badanie opisowe                        | IVA            | Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).                                                                                            |
|                                        | IVB            | Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).                                                                                                           |
|                                        | IVC            | Inne badanie grupy pacjentów.                                                                                                                                                                                                       |
|                                        | IVD            | Opis przypadku.                                                                                                                                                                                                                     |
| Opinia ekspertów                       | V              | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.                                                                                                                               |

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku w zakresie analizy bezpieczeństwa obliczano liczbę pacjentów wymagających

leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Do analizy wykorzystywano program RevMan wersja 5.4 oraz Microsoft Excel 2016.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA nie zidentyfikowano żadnych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria kwalifikacji.

Wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia przedstawiono w aneksie 8.6.

W toku przeglądu badań wtórnych zidentyfikowano cztery publikacje: Farajimakin 2024, Schmidt 2022, Zhang 2024 i Zhao 2024, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy, ale obejmowały badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Przeglądy Schmidt 2022 i Zhang 2024 obejmowały badanie II fazy pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (Duska 2020; badanie to również nie spełniło kryteriów włączenia do analizy, jednak zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki dotyczące stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią). W przeglądzie Zhang 2024 nie odniesiono się bezpośrednio do wyników badania II fazy Duska 2020, jak i do samego leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w analizowanej populacji chorych. Z kolei w przeglądzie Schmidt 2022 przytoczono wspomniane badanie, odwołując się wyłącznie do wniosków z niego płynących.

Opracowania Farajimakin 2024 i Zhao 2024 obejmowały randomizowane badanie kliniczne pembrolizumabu KEYNOTE-A18, jednak bez rozdzielania wyników dla wnioskowanej populacji chorych tj. pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014. Przegląd Zhao 2024 obejmował także wspomniane wyżej badanie II fazy Duska 2020. W przeglądzie Zhao 2024 metaanalizowano wyniki 3 badań (o ile było to możliwe w zakresie danych punktów końcowych) dotyczących leczenia skojarzonego inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) z jednocześnie stosowaną chemioradioterapią (CCRT) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, w tym także durwalumabem. Z kolei przegląd Farajimakin 2024 nie stanowi artykułu transparentnego w zakresie autorów pracy tj. treść sugeruje, że było kilku autorów, jednak w artykule podane jest nazwisko wyłącznie jednej osoby.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale Dyskusja (6.3.1).

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■■■■■■■).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 20.11.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej:

- 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu do stosowania samej chemioradioterapii w I linii leczenia pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy: KEYNOTE-A18 (opisane w dwóch publikacjach: Lorusso 2024a, Lorusso 2024b).

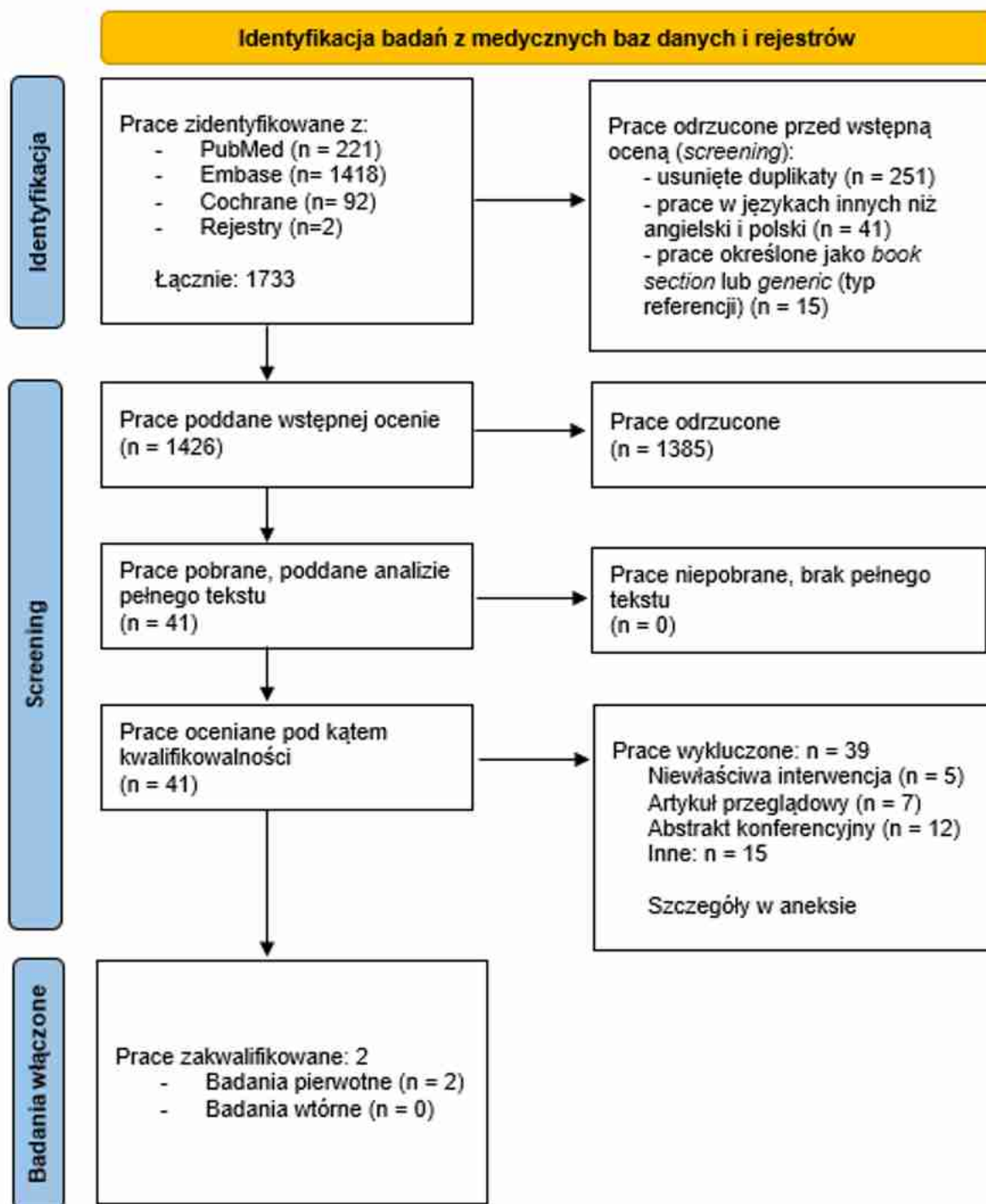
Ponadto, w toku przeglądu systematycznego badań pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy zidentyfikowano randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II, opisane w publikacji Duska 2020 (wyniki przedłużonej obserwacji przedstawiono także w abstrakcie konferencyjnym Duska 2023). Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do analizy, jednak zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki dotyczące stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią (CRT) w rozdziale Dyskusja (6.3.2). Powodem nie włączenia badania do analizy był przede wszystkim schemat leczenia, który w badaniu Duska 2020 obejmował pembrolizumab w dawce 200 mg podawany po CRT lub równocześnie z CRT (zgodnie z PICO niniejszej analizy pembrolizumab należy podawać początkowo w dawce 200 mg razem z CRT, następnie w dawce 400 mg w monoterapii).

Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu raka szyjki macicy we wnioskowanej populacji chorych. Zidentyfikowano z kolei badanie Wang 2024, które obejmowało pacjentki z rakiem szyjki macicy zdiagnozowane według klasyfikacji FIGO 2009 w stopniu IB2-IVA i przyjęte do szpitala uniwersyteckiego w Zhengzhou (Chiny). Z racji tego, że badanie Wang 2024 obejmowało szerszą niż wnioskowana populację pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2-IVA (bez oddzielnych wyników dla populacji w stopniu III-IVA, do badania kwalifikowano także pacjentki ze stanem sprawności ECOG 0-2), fakt, że stopnie zaawansowania nowotworu opierały się o klasyfikację FIGO z 2009 roku (wskazanie rejestracyjne i refundacyjne odnosi się do klasyfikacji FIGO z 2014 roku) oraz to, że badanie obejmowało wyłącznie populację azjatycką, nie spełniło ono kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak najważniejsze wyniki i wnioski pochodzące z badania Wang 2024 przedstawiono w rozdziale Dyskusja (6.3.3).

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) nie odnaleziono innych, poza przedstawionymi wyżej, badań spełniających kryteria kwalifikacji.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA).



## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (początkowo skojarzonego z chemioradioterapią) w leczeniu raka szyjki macicy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy, spełniające predefiniowane kryteria kwalifikacji: KEYNOTE-A18.

Charakterystykę badania KEYNOTE-A18 przedstawiono w Tab. 4 i Tab. 5.

Badanie KEYNOTE-A18 stanowi randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne, w którym oceniano leczenie pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i początkowo chemioradioterapię. Populację stanowiły dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii. Badanie przeprowadzono w 175 ośrodkach w Europie, Ameryce Północnej i Południowej, Azji i Australii. Do badania włączono 1060 pacjentek, spełniających kryteria kwalifikacji, w tym 598 (56,4%) z nowotworem w stopniu III-IVA wg FIGO 2014.

W ramach badania KEYNOTE-A18 pacjenci w wyniku randomizacji (1:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie przez 5 podań plus chemioradioterapię, a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg lub placebo co 6 tygodni przez 15 cykli. Chemioradioterapia obejmowała cisplatynę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> podawaną dożylnie raz w tygodniu przez 5 cykli (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapię wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. Pembrolizumab podawano przed chemioterapią.

Leczenie kontynuowano do osiągnięcia planowanej liczby cykli dla każdego leku lub do progresji radiologicznej, nawrotu choroby, nieakceptowalnej toksyczności, potwierdzonego pozytywnego wyniku testu ciążowego, decyzji badacza lub wycofania zgody przez uczestnika. Leczenie mogło zostać przerwane lub zakończone w celu opanowania działań toksycznych według uznania badacza.

Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu raka szyjki macicy.

| Badanie     | Liczba i lokalizacja ośrodków                                                       | Liczebność populacji                                              | Czas obserwacji                                                                                                                                                                                            | Populacja                                                                                                                                                                                                                             | Rodzaj interwencji (N)                                                                                                                                                                                                                                                         | Porównanie (N)                                                                                                                                                            | Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia, n (%)                                                                          | Metoda badania    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| KEYNOTE-A18 | 175 ośrodków w 30 krajach Ameryki Północnej i Południowej, Europy, Azji i Australii | 1060, w tym 598 (56%) z nowotworem w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 | Data odcięcia 09.01.2023 (1. analiza pośrednia): mediana obserwacji: 17,9 mies. (IQR: 11,3; 22,3)<br><br>Data odcięcia 08.01.2024 (2. analiza pośrednia): mediana obserwacji: 29,9 mies. (IQR: 23,3; 34,3) | Dorośle pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka*, które nie zostały wcześniej poddane wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii | Pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. przez 5 cykli (N=529) + chemioradioterapia (cisplatyna 40 mg/m <sup>2</sup> raz w tyg. przez 5 cykli** oraz radioterapia wiązkami zewnętrznymi EBRT, a następnie brachyterapia),<br><br>następnie pembrolizumab 400 mg co 6 tyg. przez 15 cykli | Placebo (N=531) + chemioradioterapia (cisplatyna 40 mg/m <sup>2</sup> raz w tyg. przez 5 cykli** oraz radioterapia wiązkami zewnętrznymi EBRT, a następnie brachyterapia) | Data odcięcia 09.01.2023 (1. analiza pośrednia): 348 (32,8%)<br><br>Data odcięcia 08.01.2024 (2. analiza pośrednia): 459 (43,3%) | RCT, DB. III faza |

\* stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi

\*\*z możliwością podania 6. cyklu

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu raka szyjki macicy– cd.

| Badanie     | Podtyp badania* | Metody statystyczne | Uzasadnienie liczebności próby | Hipoteza zerowa    | Typ analizy                                              | Udział sponsora       |
|-------------|-----------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|
| KEYNOTE-A18 | IIA             | Opisanie            | Tak                            | <i>superiority</i> | Skuteczność: ITT<br>Bezpieczeństwo: <i>as-treated</i> ** | Merck Sharp and Dohme |

\* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)

\*\* wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku

#### 4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A18 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 6 i Tab. 7. Badanie KEYNOTE-A18 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A18 włączonego do analizy.

| Badanie     | Randomizacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ukrycie kodu randomizacji                                                                                                                                                                                | Zaślepienie badaczy i pacjentów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Zaślepienie oceny efektów                                                                                                                                                              | Niekompletne dane zaadresowane                                                                                                                                                                                   | Selektywne raportowanie                                       | Inne źródła błędów  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| KEYNOTE-A18 | Randomizację przeprowadzono centralnie przy użyciu zintegrowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS)/internetowego systemu zapowiedzi głosowych (IWRS) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według rodzaju planowanej EBRT*, stadium zaawansowania nowotworu (IB2-IIIB z zajęтыми węzłami chłonnymi vs. III-IVA wg FIGO 2014), planowaną całkowitą dawką radioterapii (radioterapia wiązką zewnętrzną plus brachyterapia)**. | Randomizacja centralna. Pembrolizumab i placebo były przygotowywane i (lub) wydawane przez zaślepionego farmaceutę lub innego wykwalifikowanego pracownika ośrodka, tak aby zachować zasadę zaślepienia. | Uczestnicy, badacze, pozostały personel ośrodka (z wyjątkiem farmaceuty) oraz personel lub delegaci sponsora nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepiiony farmaceuta dostarczał personelowi ośrodka badawczego gotowe do użycia, identycznie zapakowane roztwory infuzyjne pembrolizumabu lub soli fizjologicznej do podania podczas zaplanowanych wizyt. | Uczestnik, badacz oraz personel lub delegaci sponsora zaangażowani w administrowanie interwencją lub ocenę kliniczną uczestników nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. | Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentek, które przerwały leczenie oraz podano powody przerwania leczenia z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację. | Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych. | Nie zidentyfikowano |

EBRT - radioterapia wiązkami zewnętrznymi

\* radioterapia z modulacją intensywności lub terapia lukowa z modulacją objętościową lub radioterapia bez modulacji intensywności lub terapia lukowa bez modulacji objętościowej

\*\* <70 Gy vs. ≥70 Gy dawki równoważnej w 2 Gy frakcjach

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A18 włączonego do analizy.

| Badanie     | Randomizacja | Ukrycie kodu randomizacji | Zaślepienie badaczy i pacjentów | Zaślepienie oceny efektów | Niekompletne dane zaadresowane | Selektywne raportowanie | Ogólna jakość                       |
|-------------|--------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| KEYNOTE-A18 | niskie       | niskie                    | niskie                          | niskie                    | niskie                         | niskie                  | niskie ryzyko błędu systematycznego |

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania kwalifikowano dorosłe pacjentki z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii. Chore musiały wykazać stopień sprawności 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG; aneks 8.9.1), w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności. Do kryteriów włączenia należały również: obecność zmian możliwych do oceny radiograficznej, mierzalnych lub niemierzalnych zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST 1.1, dostarczanie próbki tkanki guza pobranej z biopsji rdzeniowej, nacięciowej lub wycinającej, odpowiednie parametry laboratoryjne, odpowiednia czynność wątroby i nerek.

Do kryteriów wykluczenia pacjentek z badania KEYNOTE-A18 należały między innymi: inne typy histologiczne raka niż rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak lub rak gruczolowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy (np. mięsak, rak drobnokomórkowy z różnicowaniem neuroendokrynnym, rak nienabłonkowy), poddanie się uprzednio histerektomii, zdefiniowanej jako usunięcie całej macicy lub zaplanowana histerektomia jako część początkowej terapii raka szyjki macicy, obustronne wodonercze, z wyjątkiem sytuacji w której przynajmniej po jednej stronie zastosowano stent lub wytworzono nefrostomię, anatomia lub geometria guza lub inne przyczyny lub przeciwwskazania, które nie pozwalają na leczenie brachyterapią wewnątrznaczajową lub kombinacją brachyterapii wewnątrznaczajowej i śródmiąższowej, rozpoznanie niedoboru odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub jakiegokolwiek innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed randomizacją, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, ciąża lub karmienie piersią.

Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z badania zakwalifikowanego do analizy zostały przedstawione w Tab. 8.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-A18 zakwalifikowanego do analizy.

| Badanie     | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KEYNOTE-A18 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>- nowozdiagnozowany, wysokiego ryzyka (wg FIGO 2014: stopień IB2-IIIB z zajętymi węzłami chłonnymi lub stopień III-IVA niezależnie od zajęcia węzłów chłonnych), miejscowo zaawansowany, potwierdzony histologicznie rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak lub rak gruczolowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy;</li> <li>- brak wcześniejszego leczenia terapią systemową, immunoterapią, nie poddanie się wcześniej żadnej radykalnej operacji czy radioterapii (dozwolone jest wcześniejsze przeprowadzenie zabiegu operacyjnego w przypadku zlokalizowanego guza szyjki macicy);</li> <li>- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- inne typy histologiczne raka niż rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak lub rak gruczolowo-płaskonabłonkowy szyjki macicy (np. mięsak, rak drobnokomórkowy z różnicowaniem neuroendokrynnym, rak nie nabłonkowy);</li> <li>- stadium IVB wg klasyfikacji FIGO 2014;</li> <li>- poddanie się uprzednio histerektomii, zdefiniowanej jako usunięcie całej macicy lub zaplanowana histerektomia jako część początkowej terapii raka szyjki macicy (pacjentki, które przeszły częściową histerektomię z przyczyn innych niż rak szyjki macicy, kwalifikują się do udziału w badaniu);</li> <li>- obustronne wodonercze, z wyjątkiem sytuacji w której przynajmniej po jednej stronie zastosowano stent lub wytworzono nefrostomię;</li> <li>- anatomia lub geometria guza lub inne przyczyny lub przeciwwskazania, które nie pozwalają na leczenie brachyterapią wewnątrznaczajową lub kombinacją brachyterapii wewnątrznaczajowej i śródmiąższowej;</li> </ul> |

| Badanie | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- obecność zmian możliwych do oceny radiograficznej, mierzalnych lub niemierzalnych zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST 1.1, na podstawie oceny badacza/radiologa;</li> <li>- dostarczanie próbki tkanki guza pobranej z biopsji rdzeniowej, nacięciowej lub wycinającej;</li> <li>- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>- odpowiednie parametry krwi, wskaźniki czynności wątroby i nerek oraz wskaźniki koagulogramu wskazywane przez odpowiednie parametry laboratoryjne (próbki muszą zostać pobrane w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem stosowania interwencji)*.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki interwencji;</li> <li>- przyjęcie leczenia ogólnoustrojowego środkami immunostymulującymi, takimi jak szczepionki bakteryjne lub wirusowe, czynniki stymulujące kolonie, interferony, interleukiny i szczepionki skojarzone w ciągu 6 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, który okres jest krótszy) przed 1. dniem 1. cyklu;</li> <li>- wcześniejsze leczenie lekiem przeciwko PD-1, przeciwko PD-L1 lub przeciwko PD-L2 lub lekiem skierowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor komórek T (np. CTLA-4, OX-40, CD137);</li> <li>- przyjmowanie wcześniej ogólnoustrojowej terapii przeciwnowotworowej, w tym leków eksperymentalnych, w ciągu 4 tygodni przed randomizacją;</li> <li>- niedobór odporności lub otrzymywanie przewlekłej ogólnoustrojowej terapii sterydowej (w dawkach przekraczających 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon) lub jakiegokolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego;</li> <li>- historia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV);</li> <li>- zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;</li> <li>- historia czynnej gruźlicy;</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>- nadwrażliwość na pembrolizumab i/lub na jakiegokolwiek produkt leczniczy podawany w badaniu.</li> </ul> |

\*szczegółowe parametry laboratoryjne przedstawiono w suplemencie do badania

#### 4.2.1.4 Opis populacji

##### 4.2.1.4.1 Populacja całkowita

Populację badania KEYNOTE-A18 stanowiły dorosłe pacjentki z medianą wieku wynoszącą 49 i 50 lat, odpowiednio w grupie pembrolizumabu i w grupie placebo. Rasę białą stanowiło 49% pacjentek.

Ponad połowa pacjentek (56%) była w stadium III-IVA wg FIGO 2014. Pozostałe pacjentki (44%) w momencie rozpoznania były w stadium IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi. U większości pacjentek (61%) zajęcie węzłów chłonnych dotyczyło wyłącznie miednicy. U 2% pacjentek stwierdzono obecność węzłów chłonnych okołoaortalnych, u 20% stwierdzono obecność węzłów chłonnych miednicy i okołoaortalnych, a u 17% nie stwierdzono obecności węzłów chłonnych miednicy ani okołoaortalnych. Znaczna większość pacjentek (83%) miała płaskonabłonkowy typ histologiczny raka. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 73% i 27% populacji. U 94% pacjentek wykazano ekspresję PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej. Nie odnotowano znamienych różnic między dwiema analizowanymi grupami pod względem charakterystyki populacji.

Porównanie charakterystyki pacjentek włączonych do badania KEYNOTE-A18 przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentek, które przerwały leczenie w badaniu do czasu przeprowadzenia 1. i 2. analizy pośredniej przedstawiono odpowiednio w Tab. 10 i Tab. 11.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentek z badania KEYNOTE-A18.

| Analizowana cecha                                          | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=529) | Placebo-chemioradioterapia (N=531) |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| Wiek                                                       |                                          |                                    |
| mediana (zakres)                                           | 49 (40-57)                               | 50 (41-59)                         |
| ≥65 lat, n (%)                                             | 56 (11)                                  | 77 (15)                            |
| Rasa, n (%)                                                |                                          |                                    |
| biała                                                      | 254 (48,0)                               | 264 (49,7)                         |
| azjatycka                                                  | 155 (29,3)                               | 148 (27,9)                         |
| inna                                                       | 120 (21,7)                               | 119 (22,4)                         |
| Stan sprawności, n (%)¶                                    |                                          |                                    |
| ECOG 0                                                     | 380 (71,8)                               | 397 (74,8)                         |
| ECOG 1                                                     | 149 (28,2)                               | 134 (25,2)                         |
| Stadium choroby wg FIGO 2014 w momencie rozpoznania, n (%) |                                          |                                    |
| IB2-IIB                                                    | 235 (44,4)                               | 227 (42,7)                         |
| III-IVA                                                    | 294 (55,6)                               | 304 (57,3)                         |
| Zajęcie węzłów chłonnych*, n (%)                           |                                          |                                    |
| wyłącznie miednicy                                         | 326 (61,6)                               | 324 (61,0)                         |
| wyłącznie okołoaortalne                                    | 14 (2,6)                                 | 10 (1,9)                           |
| miednicy i okołoaortalne                                   | 105 (19,8)                               | 104 (19,6)                         |
| brak dla miednicy lub okołoaortalne                        | 84 (15,9)                                | 93 (17,5)                          |
| Typ histologiczny, n (%)                                   |                                          |                                    |
| rak nieplaskonabłonkowy‡                                   | 96 (18,1)                                | 80 (15,1)                          |
| rak płaskonabłonkowy                                       | 433 (81,9)                               | 451 (84,9)                         |
| Planowany typ radioterapii wiązką zewnętrzną, n (%)        |                                          |                                    |
| IMRT lub VMAT                                              | 469 (88,7)                               | 470 (88,5)                         |
| nie-IMRT i nie-VMAT                                        | 60 (11,3)                                | 61 (11,5)                          |
| Planowana całkowita dawka radioterapii                     |                                          |                                    |
| <70 Gy                                                     | 47 (8,9)                                 | 46 (8,7)                           |
| ≥70 Gy                                                     | 482 (91,1)                               | 485 (91,3)                         |
| Ekspresja PD-L1 z CPS, n (%)                               |                                          |                                    |
| <1                                                         | 22 (4,2)                                 | 28 (5,3)                           |
| ≥1                                                         | 502 (94,9)                               | 498 (93,8)                         |
| brak danych                                                | 5 (0,9)                                  | 5 (0,9)                            |

CPS - łączny wynik pozytywny, ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*, IMRT - radioterapia z modulacją intensywności, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, VMAT - terapia łukowa z modulacją objętościową

¶ wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność

\*zgodnie z protokołem, zajęcie węzła chłonnego definiuje się jako obecność węzła o najkrótszym wymiarze wynoszącym co najmniej 1,5 cm w badaniu MRI lub TK

‡ obejmuje gruczolakoraka i raka gruczołowo-płaskonabłonkowego

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18 zakwalifikowanym do analizy (1. analiza pośrednia).

| Parametr                             | KEYNOTE-A18 (N=1060)                     |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
|                                      | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=529) | Placebo-chemioradioterapia (N=531) |
| Przerwanie leczenia, n (%)           | 165 (31,2)                               | 183 (34,3)                         |
| Przyczyna przerwania leczenia, n (%) |                                          |                                    |
| Progresja radiograficzna             | 84 (50,9)                                | 122 (66,7)                         |
| Zdarzenia niepożądane                | 45 (27,3)                                | 18 (9,8)                           |
| Wycofanie zgody                      | 21 (12,7)                                | 24 (13,1)                          |
| Progresja kliniczna                  | 5 (3,0)                                  | 8 (4,4)                            |
| Decyzja lekarza                      | 4 (2,4)                                  | 4 (2,2)                            |
| Progresja choroby*                   | 2 (1,2)                                  | 5 (2,7)                            |
| Naruszenie protokołu badania         | 1 (0,6)                                  | 0 (0,0)                            |
| Utrata z obserwacji                  | 0 (0,0)                                  | 1 (0,5)                            |
| Inne                                 | 3 (1,8)                                  | 1 (0,5)                            |

\*zdefiniowano jako progresję histopatologiczną bez progresji radiograficznej (potwierdzenie histopatologiczne podejrzenia progresji choroby przy braku progresji radiograficznej zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 było dozwolone, ale nie wymagane)

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18 zakwalifikowanym do analizy (2. analiza pośrednia).

| Parametr                             | KEYNOTE-A18 (N=1060)                     |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
|                                      | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=529) | Placebo-chemioradioterapia (N=531) |
| Przerwanie leczenia, n (%)           | 223 (42,2)                               | 236 (44,4)                         |
| Przyczyna przerwania leczenia, n (%) |                                          |                                    |
| Progresja radiograficzna             | 108 (48,4)                               | 158 (29,8)                         |
| Zdarzenia niepożądane                | 64 (28,7)                                | 24 (4,5)                           |
| Wycofanie zgody†                     | 30 (13,5)                                | 28 (5,3)                           |
| Progresja kliniczna                  | 4 (1,8)                                  | 9 (1,7)                            |
| Decyzja lekarza                      | 8 (3,6)                                  | 7 (1,3)                            |
| Progresja choroby*                   | 2 (0,9)                                  | 8 (1,5)                            |
| Utrata z obserwacji                  | 1 (0,4)                                  | 1 (0,2)                            |
| Inne                                 | 6 (2,7)                                  | 1 (0,2)                            |

\*zdefiniowano jako progresję histopatologiczną bez progresji radiograficznej (potwierdzenie histopatologiczne podejrzenia progresji choroby przy braku progresji radiograficznej zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 było dozwolone, ale nie wymagane)

†decyzja pacjenta

#### 4.2.1.4.2 Populacja w stopniu III-IVA wg FIGO 2014

W Tab. 12 na podstawie danych zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Keytruda® (ChPL Keytruda) przedstawiono charakterystykę pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 z badania KEYNOTE-A18. Dostępne dane odnosiły się do całej analizowanej subpopulacji badania tj. bez podziału na dwie grupy leczone.

Mediana wieku pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania III-IVA wg FIGO 2014 wynosiła 51 lat, tym 16% stanowiły pacjentki w wieku 65 lat lub starsze.

Większość pacjentek (71%) miała zajęte węzły chłonne miednicy i/lub zajęte węzły okołoaortalne. U 29% pacjentek stwierdzono brak zajętych węzłów chłonnych miednicy lub okołoaortalnych. Znaczna większość pacjentek (84%) miała płaskonabłonkowy typ histologiczny raka. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 68% i 32% populacji. U 93% pacjentek wykazano ekspresję PD-L1 z CPS  $\geq 1$  w tkance nowotworowej.

Tab. 12. Charakterystyka pacjentek w rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 z badania KEYNOTE-A18 (subpopulacja ITT)\*\*.

| Analizowana cecha                                   | Populacja z CC w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Wiek                                                |                                               |
| mediana (zakres)                                    | 51 (22-87)                                    |
| $\geq 65$ lat, n (%)                                | 16%                                           |
| Rasa, n (%)                                         |                                               |
| biała                                               | 36%                                           |
| azjatycka                                           | 34%                                           |
| inna                                                | 39%                                           |
| Stan sprawności, n (%)¶                             |                                               |
| ECOG 0                                              | 68%                                           |
| ECOG 1                                              | 32%                                           |
| Zajęcie węzłów chłonnych*, n (%)                    |                                               |
| miednicy i/lub okołoaortalne                        | 71%                                           |
| brak dla miednicy lub okołoaortalnego               | 29%                                           |
| Typ histologiczny, n (%)                            |                                               |
| rak niepłaskonabłonkowy‡                            | 16%                                           |
| rak płaskonabłonkowy                                | 84%                                           |
| Planowany typ radioterapii wiązką zewnętrzną, n (%) |                                               |
| IMRT lub VMAT                                       | 86%                                           |
| nie-IMRT i nie-VMAT                                 | bd                                            |
| Planowana całkowita dawka radioterapii              |                                               |
| <70 Gy                                              | bd                                            |
| $\geq 70$ Gy                                        | 90%                                           |
| Ekspresja PD-L1 z CPS, n (%)                        |                                               |
| <1                                                  | bd                                            |
| $\geq 1$                                            | 93%                                           |
| brak danych                                         | bd                                            |

CPS - łączny wynik pozytywny, ECOG - skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*, IMRT - radioterapia z modulacją intensywności, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1, VMAT - terapia łukowa z modulacją objętościową

¶ wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność

\*zgodnie z protokołem, zajęcie węzła chłonnego definiuje się jako obecność węzła o najkrótszym wymiarze wynoszącym co najmniej 1,5 cm w badaniu MRI lub TK

\*\*dane uzupełniono na podstawie ChPL Kedytruda

‡ obejmuje gruczolakoraka i raka gruczolowo-płaskonabłonkowego

#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu KEYNOTE-A18 zamieszczono w Tab. 13.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania KEYNOTE-A18 były przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).

Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji choroby wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *blinded independent central review*), odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby po 24 miesiącach, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite wg statusu PD-L1, czas od randomizacji do późniejszej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (przeżycie bez progresji 2), obiektywna odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą po 12 tygodniach oraz bezpieczeństwo. Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentek bez zgonu po 36 miesiącach (autorzy publikacji badania podkreślają, że ten punkt końcowy planowany jest do uwzględnienia w przyszłych raportach po przeprowadzeniu odpowiednich działań następczych).

W ramach punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (PROs, ang. *patient-reported outcomes*) jakość życia została oceniona za pomocą kwestionariusza opracowanego przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) - kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30).

Kwestionariusz *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC QLQ-C30) został zaadoptowany w ponad 80 wersjach językowych, w tym w polskiej (EORTC 1995a, Zawisza 2010). Kwestionariusz ten jest powszechnie stosowanym i zwalidowanym narzędziem oceny jakości życia pacjentów chorujących na nowotwory. Składa się on z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby nowotworowej na funkcjonowanie (pięć skal), skale dotyczące objawów choroby (dziewięć skal) oraz ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. *Global Health Status/Quality of Life*, GHS/QoL). Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi, przy czym wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia, z kolei wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby (Osoba 1994, Zawisza 2010). Minimalna istotna różnica (MID - ang. *minimally important difference*) dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów (EORTC 2009). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.3.

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

| Badanie     | Pierwszorzędowe punkty końcowe                                                                                                                   | Drugorzędowe punkty końcowe                                                                                            |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KEYNOTE-A18 | - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie; | - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 oceniane na podstawie niezależnej |

| Badanie | Pierwszorzędowe punkty końcowe                                               | Drugorzędowe punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS)</li> </ul> | <p>analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. <i>Blinded independent central review</i>);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby po 24 mies.;</li> <li>- przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite wg statusu PD-L1;</li> <li>- czas od randomizacji do późniejszej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (przeżycie bez progresji 2);</li> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie;</li> <li>- odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą po 12 tyg.;</li> <li>- punkty końcowe raportowane przez pacjentki (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>)*;</li> <li>- bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentek bez zgonu po 36 mies.**</p> |

\* punkty końcowe raportowane przez pacjentki (PROs, ang. *patient-reported outcomes*) oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

\*\* autorzy publikacji badania podkreślają, że ten punkt końcowy planowany jest do uwzględnienia w przyszłych raportach po przeprowadzeniu odpowiednich działań następczych

## 4.3 Analiza skuteczności

### 4.3.1 Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w I linii leczenia pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi) oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: KEYNOTE-A18. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem skojarzonego początkowo z chemioradioterapią było stosowanie placebo skojarzonego początkowo z chemioradioterapią. Chemioradioterapia obejmowała stosowanie przez 5 pierwszych cykli cisplatyny (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapii wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. **Wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.**

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w porównaniu do stosowania samej chemioradioterapii w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- odpowiedź na leczenie.

Wyniki przedstawione w poniższych podrozdziałach dotyczą 1. analizy pośredniej, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 17,9 miesięcy (IQR: 11,3; 22,3) w obu ramionach leczenia (data odcięcia danych: 09.01.2023 r.) oraz 2. analizy pośredniej z medianą okresu obserwacji 29,9 mies. (IQR: 23,3; 34,3) (data odcięcia danych 08.01.2024 r.).

Nie odnaleziono wyników dotyczących jakości życia w analizowanej subpopulacji chorych. Niemniej jednak w rozdziale Dyskusja przedstawiono dostępne wyniki dla populacji ITT badania.

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

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu KEYNOTE-A18. PFS wg kryteriów RECIST, wersja 1.1 oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *blinded independent central review*) stanowiło kluczowy drugorzędowy punkt końcowy badania.

W Tab. 14 przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w podgrupie pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 z badania KEYNOTE-A18. Dostępne dane dla wnioskowanej

populacji chorych pozwoliły na analizę PFS wyłącznie wg oceny badacza (brak wyników PFS ocenianego według BICR dla wskazanej subpopulacji).

Do czasu przeprowadzenia 1. analizy pośredniej (ang. *first interim analysis*, data odcięcia 9 stycznia 2023 r.) z badania KEYNOTE-A18 progresję choroby lub zgon odnotowano łącznie u 156/598 (26,1%) pacjentek w stadium III-IVA wg FIGO 2014. Wyniki wskazały, że leczenie pembrolizumabem skojarzone z chemioradioterapią wiązało się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 42% w porównaniu z leczeniem samą chemioradioterapią (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,80). Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup.

Wyniki 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*, data odcięcia 8 stycznia 2024 r.) podobnie jak w przypadku 1. analizy pośredniej wskazały, że leczenie pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią wiąże się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 43% w porównaniu do grupy kontrolnej (HR=0,57; 95%CI: 0,43; 0,76;  $p<0,0001$ ). Do czasu przeprowadzenia 2. analizy pośredniej w obu badanych grupach odnotowano łącznie 204/601 (33,9%) progresji lub zgonów. Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup.

**Tab. 14. Porównanie skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).**

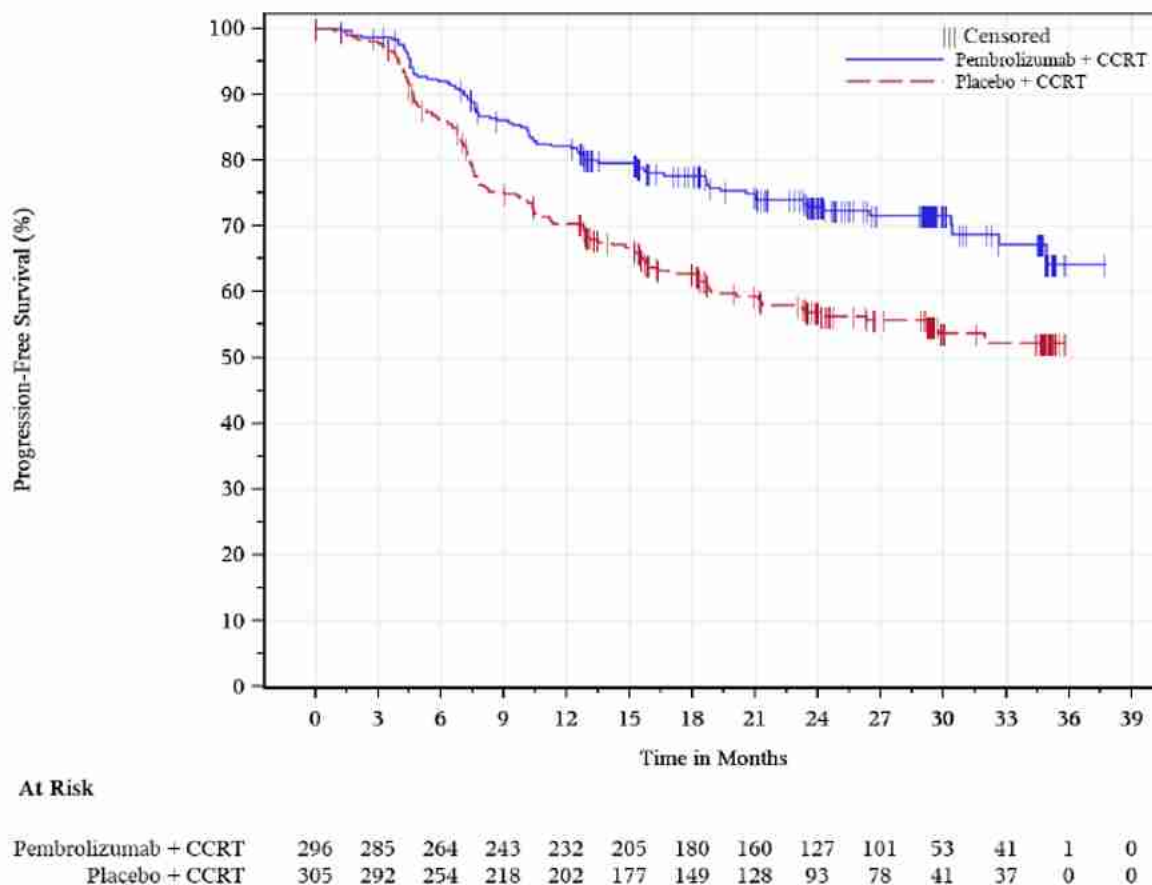
| Parametr                              | KEYNOTE-A18                                 |                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
|                                       | Pembrolizumab-chemioradioterapia            | Placebo-chemioradioterapia |
| Mediana obserwacji (IQR), m-ce        | 17,9 mies. (IQR: 11,3; 22,3)                |                            |
| Zgon lub progresja choroby, n/N (%)   | bd/294*                                     | bd/304*                    |
| Mediana PFS wg badacza (95% CI), m-ce | NR                                          | NR                         |
| HR (95% CI) wg oceny badacza p-value  | HR=0,58<br>(95%CI: 0,42; 0,80; p=bd)        |                            |
| Mediana obserwacji (IQR), m-ce        | 29,9 mies. (IQR: 23,3; 34,3)                |                            |
| Zgon lub progresja choroby, n/N (%)   | 79/296 (26,7%)**                            | 125/305 (41,0%)**          |
| Mediana PFS wg badacza (95% CI), m-ce | NR                                          | NR                         |
| HR (95% CI) wg oceny badacza p-value  | HR=0,57<br>(95%CI: 0,43; 0,76; $p<0,0001$ ) |                            |

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*)

\*łącznie w obu ramionach badania odnotowano 156 zgonów lub progresji choroby

\*\*uzupełniono na podstawie danych z *Assessment Report* (EMA 2024)

Ryc. 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w badaniu KEYNOTE-A18 (EMA 2024).



#### 4.3.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS) było kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-A18.

W Tab. 15 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 z badania KEYNOTE-A18. Dostępne dane dla wnioskowanej populacji chorych pozwoliły na przedstawienie wyników dotyczących OS wyłącznie na podstawie 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*, data odcięcia 8 stycznia 2024 r.) (brak wyników OS dla wskazanej subpopulacji z 1. analizy pośredniej).

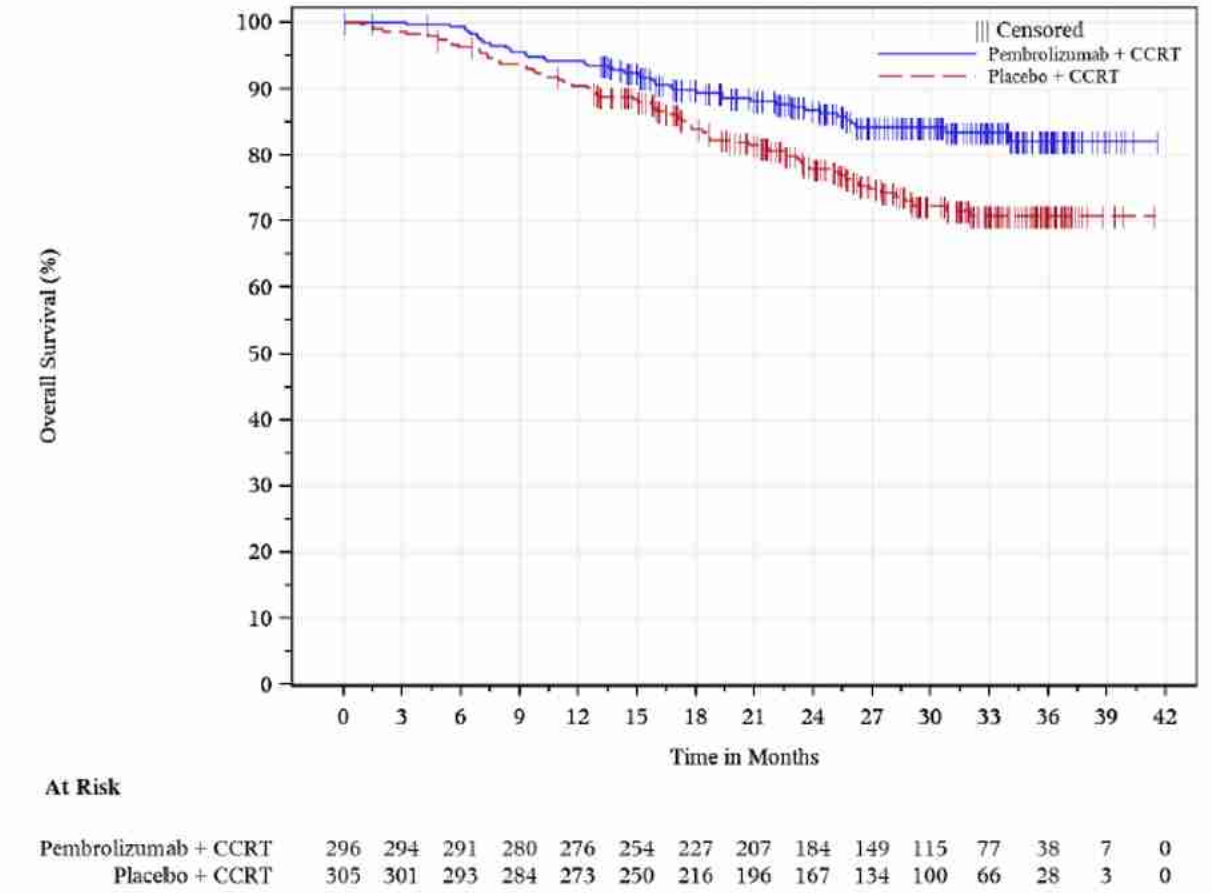
Do czasu przeprowadzenia 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*, data odcięcia 8 stycznia 2024 r.) wykazano, że leczenie pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią wiąże się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka zgonu o 43% w porównaniu do leczenia samą chemioradioterapią (HR=0,57; 95%CI: 0,39; 0,83; p=0,0016). W obu badanych grupach odnotowano łącznie 116/601 (19,3%) zgonów. Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup.

Tab. 15. Porównanie skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014: przeżycie całkowite (OS).

| Parametr                       | KEYNOTE-A18                              |                                    |
|--------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
|                                | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=296) | Placebo-chemioradioterapia (N=305) |
| Mediana obserwacji (IQR), m-ce | 29,9 mies. (IQR: 23,3; 34,3)             |                                    |
| Zgon, n/N (%)                  | 43/296 (14,5%)*                          | 73/305 (23,9%)*                    |
| Mediana OS (95% CI), m-ce      | NR                                       | NR                                 |
| HR (95% CI) p-value            | HR=0,57<br>(95%CI: 0,39; 0,83; p=0,0016) |                                    |

NR = nie osiągnięto (ang. *not reached*)  
\*uzupełniono na podstawie danych z *Assessment Report* (EMA 2024)

Ryc. 3. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w badaniu KEYNOTE-A18 (EMA 2024).



4.3.1.3 Odpowiedź na leczenie

W Tab. 16 przedstawiono wyniki analizy odpowiedzi na leczenie wśród pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 z badania KEYNOTE-A18. Odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza.

Dostępne dane dla wnioskowanej populacji chorych pozwoliły na przedstawienie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie wyłącznie na podstawie 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*, data odcięcia 8 stycznia 2024 r.) (brak wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie dla wskazanej subpopulacji z 1. analizy pośredniej).

Do czasu przeprowadzenia 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*, data odcięcia 8 stycznia 2024 r.) całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 64,0% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią i u 54,7% pacjentek leczonych samą chemioradioterapią. Prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie większe podczas leczenia skojarzonego z pembrolizumabem w porównaniu z leczeniem samą chemioradioterapią (RR=1,17; 95%CI: 1,02; 1,34; p=0,021).

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 86,0% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu do 81,0% pacjentek leczonych samą chemioradioterapią. Częściowa odpowiedź na leczenia odnotowana została u 21,9% i 26,3% pacjentek odpowiednio z grupy pembrolizumabu i grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami pod względem wystąpienia obiektywnej czy częściowej odpowiedzi na leczenie (odpowiednio: RR=1,06; 95%CI: 0,99; 1,14; p=0,105 i RR=0,83; 95%CI: 0,62; 1,11; p=0,211). Progresję choroby odnotowywano rzadziej w grupie z pembrolizumabem w odniesieniu do grupy kontrolnej (7,5% vs. 11,0%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (RR=0,68; 95%CI: 0,41; 1,15; p=0,150).

Tab. 16. Porównanie skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST\*.

| Punkt końcowy                                   | Pembrolizumab-chemioradioterapia |     |      | Placebo-chemioradioterapia |     |      | RR (95% CI), p-value       | RD (95% CI), p-value        |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|-----|------|----------------------------|-----|------|----------------------------|-----------------------------|
|                                                 | n                                | N   | %    | n                          | N   | %    |                            |                             |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) (CR +PR) | 251                              | 292 | 86,0 | 243                        | 300 | 81,0 | 1,06 (0,99; 1,14) p=0,105  | 0,05 (-0,01; 0,11) p=0,103  |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)            | 187                              | 292 | 64,0 | 164                        | 300 | 54,7 | 1,17 (1,02; 1,34) p=0,021  | 0,09 (0,01; 0,17) p=0,020   |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)            | 64                               | 292 | 21,9 | 79                         | 300 | 26,3 | 0,83 (0,62; 1,11) p=0,211  | -0,04 (-0,11; 0,02) p=0,209 |
| Stabilizacja choroby (SD)                       | 8                                | 292 | 2,7  | 10                         | 300 | 3,3  | 0,82 (0,33; 2,05) p=0,675  | -0,01 (-0,03; 0,02) p=0,674 |
| Kontrola choroby (CR+PR+SD)                     | 259                              | 292 | 88,7 | 253                        | 300 | 84,3 | 1,05 (0,99; 1,12) p=0,120  | 0,04 (-0,01; 0,10) p=0,119  |
| Progresja choroby (PD)                          | 22                               | 292 | 7,5  | 33                         | 300 | 11,0 | 0,68 (0,41; 1,15) p=0,150  | -0,03 (-0,08; 0,01) p=0,145 |
| Odpowiedź niepodlegająca ocenie†                | 1                                | 292 | 0,3  | 1                          | 300 | 0,3  | 1,03 (0,06; 16,35) p=0,985 | 0,00 (-0,01; 0,01) p=0,985  |
| Nie oceniono†                                   | 10                               | 292 | 3,4  | 13                         | 300 | 4,3  | 0,79 (0,35; 1,77) p=0,568  | -0,01 (-0,04; 0,02) p=0,567 |

\*\*uzupełniono na podstawie danych z *Assessment Report* (EMA 2024)

† Pacjenci, u których wykonano  $\geq 1$  ocenę obrazową po rozpoczęciu leczenia, z których żadna nie mogła być

oceniona pod kątem odpowiedzi zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1

‡ Pacjenci, u których nie wykonano żadnej oceny obrazowej po rozpoczęciu leczenia

## 4.4 Analiza bezpieczeństwa

### 4.4.1 Bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego początkowo z chemioradioterapią (do 5 pierwszych cykli z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) w leczeniu pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: KEYNOTE-A18. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią było stosowanie placebo skojarzonego początkowo z chemioradioterapią. Chemioradioterapia obejmowała stosowanie przez 5 pierwszych cykli cisplatyny (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapii wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię.

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla pacjentek z rakiem szyjki macicy zarówno w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 jak i w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi (pacjentki w stopniach III-IVA wg FIGO 2014 stanowiły 56% populacji badania). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w rozszerzonej populacji z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji w stopniu III-IVA wg FIGO 2014. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych.

Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

Do czasu przeprowadzenia 1. analizy pośredniej (ang. *first interim analysis*, data odcięcia 9 stycznia 2023 r.) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,8 miesięcy w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 10,9 miesięcy w grupie leczonych samą chemioradioterapią. W obu grupach mediana liczby cykli leczenia pembrolizumabem lub placebo wyniosła 11, a cisplatyną 5. W czasie 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*, data odcięcia 8 stycznia 2024 r.) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 19 miesięcy w grupie pembrolizumab-chemioradioterapia i 18 miesięcy w grupie placebo-chemioradioterapia. W grupie leczonych pembrolizumabem i chemioradioterapią mediana przyjętych cykli leczenia pembrolizumabem wyniosła 17, a cisplatyną 5. W grupie kontrolnej pacjentki przyjęły medianę 16 cykli placebo i 5 cykli cisplatyny.

W przypadku stosowania radioterapii czas leczenia i dawkowania dla obu grup leczonych był podobny i mieścił się w założeniach badania. Mediana całkowitego czasu leczenia za pomocą radioterapii wyniosła 52 dni w obu grupach, a 776 (75%) i 787 (74%) pacjentek, odpowiednio w przypadku 1. i 2. analizy pośredniej, otrzymało radioterapię w ramach wstępnie zdefiniowanego progu 56 dni. W obu grupach leczonych mediana całkowitej dawki radioterapii szyjki macicy wyniosła 76 Gy, z kolei mediana całkowitej dawki równoważnej we frakcjach 2 Gy wyniosła 87 Gy.

## 4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

### 4.4.1.1.1 Pierwsza analiza pośrednia

W Tab. 17 zestawiono wyniki 1. analizy pośredniej dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs), występujących z częstością  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

W czasie mediany czasu trwania leczenia wynoszącej 11,8 miesiący w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 10,9 miesiący w grupie leczonych samą chemioradioterapią wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia odnotowano u 99,4% pacjentek z grupy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, w tym 74,6% doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących samą chemioradioterapię jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia doświadczyło 99,2% pacjentek, w tym 68,7% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,00; 95%CI: 0,99; 1,01; p=0,708). Wyniki wskazały, że leczenie skojarzone pembrolizumabu z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,09; 95%CI: 1,01; 1,17; p=0,032).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią jak i samą chemioradioterapią, należały: anemia, nudności i biegunka. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofili.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u  $\geq 20\%$  pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. Wyjątek stanowiła leukopenia dowolnego stopnia i hipokaliemia dowolnego stopnia, które odnotowywano częściej w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio RR=1,33; 95%CI: 1,06; 1,69; p=0,016 i RR=1,33; 95%CI: 1,03; 1,71; p=0,027). Biorąc pod uwagę zdarzenia, które wystąpiły z częstością  $< 20\%$  w obu analizowanych grupach, a z ryzykiem wystąpienia w grupie z pembrolizumabem równym lub wyższym niż 5% w porównaniu do grupy kontrolnej (Tab. 18), wykazano że istotnie częściej w grupie z pembrolizumabem odnotowywano: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy czy zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej (odpowiednio: RR=4,22; 95%CI: 2,75; 6,48; p<0,001, RR=5,48; 95%CI: 2,91; 10,30; p<0,001 i RR=1,41; 95%CI: 1,06; 1,89; p=0,020).

**Tab. 17. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup\* - wyniki 1. analizy pośredniej.**

| Zdarzenie niepożądane                                 | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value           | NNH (95% CI)                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
|                                                       | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                              |                                |                                    |
| Jakiegokolwiek TEAE dowolnego stopnia                 | 525                                      | 528 | 99,4 | 526                                | 530 | 99,2 | 1,00 (0,99; 1,01)<br>p=0,708 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p=0,708  | -                                  |
| Jakiegokolwiek TEAE 3.-5. stopnia                     | 394                                      | 528 | 74,6 | 364                                | 530 | 68,7 | 1,09 (1,01; 1,17)<br>p=0,032 | 0,06 (0,01; 0,11)<br>p=0,032   | 16,83 NNT<br>(8,80; 191,38)<br>NNT |
| Anemia dowolnego stopnia                              | 353                                      | 528 | 66,9 | 343                                | 530 | 64,7 | 1,03 (0,95; 1,13)<br>p=0,463 | 0,02 (-0,04; 0,08)<br>p=0,463  | -                                  |
| Anemia 3.-5. stopnia                                  | 119                                      | 528 | 22,5 | 115                                | 530 | 21,7 | 1,04 (0,83; 1,30)<br>p=0,742 | 0,01 (-0,04; 0,06)<br>p=0,742  | -                                  |
| Nudności dowolnego stopnia                            | 317                                      | 528 | 60,0 | 334                                | 530 | 63,0 | 0,95 (0,87; 1,05)<br>p=0,319 | -0,03 (-0,09; 0,03)<br>p=0,319 | -                                  |
| Nudności 3.-5. stopnia                                | 8                                        | 528 | 1,5  | 10                                 | 530 | 1,9  | 0,80 (0,32; 2,02)<br>p=0,641 | 0,00 (-0,02; 0,01)<br>p=0,640  | -                                  |
| Biegunka dowolnego stopnia                            | 296                                      | 528 | 56,1 | 297                                | 530 | 56,0 | 1,00 (0,90; 1,11)<br>p=0,994 | 0,00 (-0,06; 0,06)<br>p=0,994  | -                                  |
| Biegunka 3.-5. stopnia                                | 25                                       | 528 | 4,7  | 26                                 | 530 | 4,9  | 0,97 (0,56; 1,65)<br>p=0,897 | 0,00 (-0,03; 0,02)<br>p=0,897  | -                                  |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek dowolnego stopnia | 175                                      | 528 | 33,1 | 184                                | 530 | 34,7 | 0,95 (0,81; 1,13)<br>p=0,589 | -0,02 (-0,07; 0,04)<br>p=0,589 | -                                  |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek 3.-5. stopnia     | 104                                      | 528 | 19,7 | 113                                | 530 | 21,3 | 0,92 (0,73; 1,17)<br>p=0,513 | -0,02 (-0,06; 0,03)<br>p=0,513 | -                                  |
| Zmniejszenie liczby neutrofili dowolnego stopnia      | 160                                      | 528 | 30,3 | 151                                | 530 | 28,5 | 1,06 (0,88; 1,28)<br>p=0,518 | 0,02 (-0,04; 0,07)<br>p=0,518  | -                                  |
| Zmniejszenie liczby neutrofili 3.-5. stopnia          | 81                                       | 528 | 15,3 | 80                                 | 530 | 15,1 | 1,02 (0,76; 1,35)<br>p=0,911 | 0,00 (-0,04; 0,05)<br>p=0,911  | -                                  |
| Wymioty dowolnego stopnia                             | 154                                      | 528 | 29,2 | 173                                | 530 | 32,6 | 0,89 (0,75; 1,07)<br>p=0,222 | -0,03 (-0,09; 0,02)<br>p=0,221 | -                                  |
| Wymioty 3.-5. stopnia                                 | 4                                        | 528 | 0,8  | 7                                  | 530 | 1,3  | 0,57 (0,17; 1,95)<br>p=0,373 | -0,01 (-0,02; 0,01)<br>p=0,366 | -                                  |
| Hipomagnezemia dowolnego stopnia                      | 130                                      | 528 | 24,6 | 122                                | 530 | 23,0 | 1,07 (0,86; 1,33)<br>p=0,541 | 0,02 (-0,04; 0,07)<br>p=0,541  | -                                  |
| Hipomagnezemia 3.-5. stopnia                          | 14                                       | 528 | 2,7  | 13                                 | 530 | 2,5  | 1,08 (0,51; 2,28)<br>p=0,838 | 0,00 (-0,02; 0,02)<br>p=0,838  | -                                  |

| Zdarzenie niepo-<br>żądane                              | Pembrolizumab-<br>chemioradioterapia<br>(N=528) |     |      | Placebo-chemiora-<br>dioterapia (N=530) |     |      | RR (95%<br>CI), p-va-<br>lue    | RD (95%<br>CI), p-va-<br>lue       | NNH<br>(95% CI)                       |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------|-----|------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                         | N                                               | N   | %    | n                                       | N   | %    |                                 |                                    |                                       |
| Leukopenia dowol-<br>nego stopnia                       | 129                                             | 528 | 24,4 | 97                                      | 530 | 18,3 | 1,33 (1,06;<br>1,69)<br>p=0,016 | 0,06 (-0,01;<br>0,11)<br>p=0,015   | 16,31 NNT<br>(9,04;<br>83,10) NNT     |
| Leukopenia 3.-5.<br>stopnia                             | 69                                              | 528 | 13,1 | 58                                      | 530 | 10,9 | 1,19 (0,86;<br>1,66)<br>p=0,289 | 0,02 (-0,02;<br>0,06)<br>p=0,287   | -                                     |
| Neutropenia do-<br>wolnego stopnia                      | 120                                             | 528 | 22,7 | 107                                     | 530 | 20,2 | 1,13 (0,89;<br>1,42)<br>p=0,315 | 0,03 (-0,02;<br>0,07)<br>p=0,314   | -                                     |
| Neutropenia 3.-5.<br>stopnia                            | 61                                              | 528 | 11,6 | 56                                      | 530 | 10,6 | 1,09 (0,78;<br>1,54)<br>p=0,609 | 0,01 (-0,03;<br>0,05)<br>p=0,609   | -                                     |
| Zmniejszenie<br>liczby płytek krwi<br>dowolnego stopnia | 118                                             | 528 | 22,3 | 112                                     | 530 | 21,1 | 1,06 (0,84;<br>1,33)<br>p=0,632 | 0,01 (-0,04;<br>0,06)<br>p=0,631   | -                                     |
| Zmniejszenie<br>liczby płytek krwi<br>3.-5. stopnia     | 25                                              | 528 | 4,7  | 15                                      | 530 | 2,8  | 1,67 (0,89;<br>3,14)<br>p=0,109 | 0,02 (0,00;<br>0,04)<br>p=0,104    | -                                     |
| Hipokaliemia do-<br>wolnego stopnia                     | 114                                             | 528 | 21,6 | 86                                      | 530 | 16,2 | 1,33 (1,03;<br>1,71)<br>p=0,027 | 0,05 (0,01;<br>0,10)<br>p=0,026    | 18,64 NNT<br>(9,93;<br>152,45)<br>NNT |
| Hipokaliemia 3.-5.<br>stopnia                           | 29                                              | 528 | 5,5  | 20                                      | 530 | 3,8  | 1,46 (0,83;<br>2,54)<br>p=0,186 | 0,02 (-0,01;<br>0,04)<br>p=0,183   | -                                     |
| Zaparcia dowol-<br>nego stopnia                         | 109                                             | 528 | 20,6 | 118                                     | 530 | 22,3 | 0,93 (0,74;<br>1,17)<br>p=0,521 | -0,02 (-<br>0,07; 0,03)<br>p=0,521 | -                                     |
| Zaparcia 3.-5.<br>stopnia                               | 0                                               | 528 | 0,0  | 2                                       | 530 | 0,4  | 0,20 (0,01;<br>4,17)<br>p=0,300 | 0,00 (-0,01;<br>0,00)<br>p=0,247   | -                                     |
| Zakażenie układu<br>moczowego dowol-<br>nego stopnia    | 108                                             | 528 | 20,5 | 130                                     | 530 | 24,5 | 0,83 (0,67;<br>1,04)<br>p=0,114 | -0,04 (-<br>0,09; 0,01)<br>p=0,112 | -                                     |
| Zakażenie układu<br>moczowego 3.-5.<br>stopnia          | 17                                              | 528 | 3,2  | 16                                      | 530 | 3,0  | 1,07 (0,54;<br>2,09)<br>p=0,851 | 0,00 (-0,02;<br>0,02)<br>p=0,851   | -                                     |
| Zmęczenie dowol-<br>nego stopnia                        | 94                                              | 528 | 17,8 | 108                                     | 530 | 20,4 | 0,87 (0,68;<br>1,12)<br>p=0,287 | -0,03 (-<br>0,07; 0,02)<br>p=0,286 | -                                     |
| Zmęczenie 3.-5.<br>stopnia                              | 4                                               | 528 | 0,8  | 5                                       | 530 | 0,9  | 0,80 (0,22;<br>2,97)<br>p=0,743 | 0,00 (-0,01;<br>0,01)<br>p=0,742   | -                                     |

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*)

\* zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie, gdy pacjenci otrzymywali badane leki lub w ciągu 30 dni po zakończeniu okresu leczenia (lub, w przypadku poważnych zdarzeń, w ciągu 90 dni po zakończeniu leczenia)

Tab. 18. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia u <20% w obu analizowanych grupach, a dla których ryzyko wystąpienia w grupie z pembrolizumabem było równe lub wyższe niż 5% w porównaniu do grupy kontrolnej - wyniki 1. analizy pośredniej.

| Zdarzenie niepożądane                            | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value          | RD (95% CI), p-value         | NNH (95% CI)                     |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|                                                  | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                               |                              |                                  |
| Niedoczynność tarczycy                           | 101                                      | 528 | 19,1 | 24                                 | 530 | 4,5  | 4,22 (2,75; 6,48)<br>p<0,001  | 0,15 (0,11; 0,18)<br>p<0,001 | 6,85 NNT<br>(5,44; 9,25) NNT     |
| Nadczynność tarczycy                             | 60                                       | 528 | 11,4 | 11                                 | 530 | 2,1  | 5,48 (2,91; 10,30)<br>p<0,001 | 0,09 (0,06; 0,12)<br>p<0,001 | 10,77 NNT<br>(8,16; 15,82) NNT   |
| Zwiększony poziom aminotransferazy asparaginowej | 93                                       | 528 | 17,6 | 66                                 | 530 | 12,5 | 1,41 (1,06; 1,89)<br>p=0,020  | 0,05 (0,01; 0,09)<br>p=0,019 | 19,38 NNT<br>(10,57; 115,70) NNT |

#### 4.4.1.1.2 Druga analiza pośrednia

W Tab. 19 zestawiono wyniki 2. analizy pośredniej dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*, TEAEs), występujących z częstością  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów.

W czasie mediany czasu trwania leczenia wynoszącej 19 miesięcy w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 18 miesięcy w grupie leczonych samą chemioradioterapią wystąpienie dowolnego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia odnotowano u wszystkich (100%) pacjentek z grupy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, w tym 78,2% doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących samą chemioradioterapię jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia doświadczyło 99,2% pacjentek, w tym 70,0% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs dowolnego stopnia (RR=1,01; 95%CI: 1,00; 1,02; p=0,074). Wyniki wskazały, że leczenie skojarzone pembrolizumabu z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TEAEs 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,12; 95%CI: 1,04; 1,20; p=0,002).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią jak i samą chemioradioterapią, podobnie jak w przypadku 1. analizy pośredniej, należały: anemia, nudności i biegunka. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofilów.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, które wystąpiły u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup. Wyjątek stanowiła leukopenia dowolnego stopnia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,67; p=0,019), niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia (RR=3,29; 95%CI: 2,31; 4,68; p<0,001), zwiększony poziom aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia (RR=1,33; 95%CI: 1,03; 1,71; p=0,027),

zwiększony poziom aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia (RR=1,50; 95%CI: 1,14; 1,97; p=0,004) oraz 3.-5. stopnia nasilenia (RR=3,68; 95%CI: 1,03; 13,12; p=0,044). W odróżnieniu do wyników 1. analizy pośredniej, wyniki 2. analizy pośredniej wskazały na brak istotnej statycznie różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia hipokaliemii dowolnego stopnia między dwoma analizowanymi grupami.

**Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup\* - wyniki 2. analizy pośredniej.**

| Zdarzenie niepożądane                                 | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |       | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value           | NNH (95% CI)                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|-------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|                                                       | N                                        | N   | %     | n                                  | N   | %    |                              |                                |                             |
| Jakiegokolwiek TEAE dowolnego stopnia                 | 528                                      | 528 | 100,0 | 526                                | 530 | 99,2 | 1,01 (1,00; 1,02)<br>p=0,074 | 0,01 (0,00; 0,02)<br>p=0,072   | -                           |
| Jakiegokolwiek TEAE 3.-5. stopnia                     | 413                                      | 528 | 78,2  | 371                                | 530 | 70,0 | 1,12 (1,04; 1,20)<br>p=0,002 | 0,08 (0,03; 0,13)<br>p=0,002   | 12,17 NNT (7,42; 33,73) NNT |
| Anemia dowolnego stopnia                              | 358                                      | 528 | 67,8  | 349                                | 530 | 65,8 | 1,03 (0,95; 1,12)<br>p=0,500 | 0,02 (-0,04; 0,08)<br>p=0,500  | -                           |
| Anemia 3.-5. stopnia                                  | 122                                      | 528 | 23,1  | 117                                | 530 | 22,1 | 1,05 (0,84; 1,31)<br>p=0,689 | 0,01 (-0,04; 0,06)<br>p=0,689  | -                           |
| Nudności dowolnego stopnia                            | 320                                      | 528 | 60,6  | 338                                | 530 | 63,8 | 0,95 (0,87; 1,04)<br>p=0,288 | -0,03 (-0,09; 0,03)<br>p=0,288 | -                           |
| Nudności 3.-5. stopnia                                | 8                                        | 528 | 1,5   | 10                                 | 530 | 1,9  | 0,80 (0,32; 2,02)<br>p=0,641 | 0,00 (-0,02; 0,01)<br>p=0,640  | -                           |
| Biegunka dowolnego stopnia                            | 301                                      | 528 | 57,0  | 298                                | 530 | 56,2 | 1,01 (0,91; 1,13)<br>p=0,798 | 0,01 (-0,05; 0,07)<br>p=0,798  | -                           |
| Biegunka 3.-5. stopnia                                | 27                                       | 528 | 5,1   | 25                                 | 530 | 4,7  | 1,08 (0,64; 1,84)<br>p=0,765 | 0,00 (-0,02; 0,03)<br>p=0,765  | -                           |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek dowolnego stopnia | 175                                      | 528 | 33,1  | 186                                | 530 | 35,1 | 0,94 (0,80; 1,12)<br>p=0,504 | -0,02 (-0,08; 0,04)<br>p=0,503 | -                           |
| Zmniejszenie liczby białych krwinek 3.-5. stopnia     | 105                                      | 528 | 19,9  | 113                                | 530 | 21,3 | 0,93 (0,74; 1,18)<br>p=0,564 | -0,01 (-0,06; 0,03)<br>p=0,564 | -                           |
| Zmniejszenie liczby neutrofili dowolnego stopnia      | 164                                      | 528 | 31,1  | 152                                | 530 | 28,7 | 1,08 (0,90; 1,30)<br>p=0,398 | 0,02 (-0,03; 0,08)<br>p=0,397  | -                           |
| Zmniejszenie liczby neutrofili 3.-5. stopnia          | 83                                       | 528 | 15,7  | 81                                 | 530 | 15,3 | 1,03 (0,78; 1,36)<br>p=0,844 | 0,00 (-0,04; 0,05)<br>p=0,844  | -                           |
| Wymioty dowolnego stopnia                             | 160                                      | 528 | 30,3  | 177                                | 530 | 33,4 | 0,91 (0,76; 1,08)<br>p=0,281 | -0,03 (-0,09; 0,03)<br>p=0,280 | -                           |

| Zdarzenie niepo-<br>żądane                              | Pembrolizumab-<br>chemioradioterapia<br>(N=528) |     |      | Placebo-chemiora-<br>dioterapia (N=530) |     |      | RR (95%<br>CI), p-va-<br>lue      | RD (95%<br>CI), p-va-<br>lue       | NNH<br>(95% CI)                   |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------|-----|------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                         | N                                               | N   | %    | n                                       | N   | %    |                                   |                                    |                                   |
| Wymioty 3.-5.<br>stopnia                                | 5                                               | 528 | 0,9  | 7                                       | 530 | 1,3  | 0,72 (0,23;<br>2,24)<br>p=0,568   | 0,00 (-<br>0,02; 0,01)<br>p=0,566  | -                                 |
| Hipomagnezemia<br>dowolnego stopnia                     | 130                                             | 528 | 24,6 | 124                                     | 530 | 23,4 | 1,05 (0,85;<br>1,30)<br>p=0,641   | 0,01 (-<br>0,04; 0,06)<br>p=0,641  | -                                 |
| Hipomagnezemia<br>3.-5. stopnia                         | 15                                              | 528 | 2,8  | 13                                      | 530 | 2,5  | 1,16 (0,56;<br>2,41)<br>p=0,694   | 0,00 (-<br>0,02; 0,02)<br>p=0,694  | -                                 |
| Leukopenia dowol-<br>nego stopnia                       | 129                                             | 528 | 24,4 | 98                                      | 530 | 18,5 | 1,32 (1,05;<br>1,67)<br>p=0,019   | 0,06 (0,01;<br>0,11)<br>p=0,018    | 16,83 NNT<br>(9,19;<br>99,41) NNT |
| Leukopenia 3.-5.<br>stopnia                             | 69                                              | 528 | 13,1 | 59                                      | 530 | 11,1 | 1,17 (0,85;<br>1,63)<br>p=0,335   | 0,02 (-<br>0,02; 0,06)<br>p=0,334  | -                                 |
| Neutropenia do-<br>wolnego stopnia                      | 123                                             | 528 | 23,3 | 109                                     | 530 | 20,6 | 1,13 (0,90;<br>1,42)<br>p=0,284   | 0,03 (-<br>0,02; 0,08)<br>p=0,283  | -                                 |
| Neutropenia 3.-5.<br>stopnia                            | 61                                              | 528 | 11,6 | 57                                      | 530 | 10,8 | 1,07 (0,76;<br>1,51)<br>p=0,680   | 0,01 (-<br>0,03; 0,05)<br>p=0,680  | -                                 |
| Zakażenie układu<br>moczowego do-<br>wolnego stopnia    | 121                                             | 528 | 22,9 | 146                                     | 530 | 27,5 | 0,83 (0,68;<br>1,02)<br>p=0,084   | -0,05 (-<br>0,10; 0,01)<br>p=0,082 | -                                 |
| Zakażenie układu<br>moczowego 3.-5.<br>stopnia          | 21                                              | 528 | 4,0  | 18                                      | 530 | 3,4  | 1,17 (0,63;<br>2,17)<br>p=0,616   | 0,01 (-<br>0,02; 0,03)<br>p=0,616  | -                                 |
| Zaparcia dowol-<br>nego stopnia                         | 118                                             | 528 | 22,3 | 124                                     | 530 | 23,4 | 0,96 (0,77;<br>1,19)<br>p=0,685   | -0,01 (-<br>0,06; 0,04)<br>p=0,685 | -                                 |
| Zaparcia 3.-5.<br>stopnia                               | 1                                               | 528 | 0,2  | 2                                       | 530 | 0,4  | 0,50 (0,05;<br>5,52)<br>p=0,573   | 0,00 (-<br>0,01; 0,00)<br>p=0,565  | -                                 |
| Niedoczynność<br>tarczycy dowol-<br>nego stopnia        | 118                                             | 528 | 22,3 | 36                                      | 530 | 6,8  | 3,29 (2,31;<br>4,68)<br>p<0,001   | 0,16 (0,11;<br>0,20)<br>p<0,001    | 6,43 NNT<br>(5,07;<br>8,77) NNT   |
| Niedoczynność<br>tarczycy 3.-5.<br>stopnia              | 3                                               | 528 | 0,6  | 0                                       | 530 | 0,0  | 7,03 (0,36;<br>135,70)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00;<br>0,01)<br>p=0,132    | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby płytek krwi<br>dowolnego stopnia | 118                                             | 528 | 22,3 | 113                                     | 530 | 21,3 | 1,05 (0,83;<br>1,32)<br>p=0,686   | 0,01 (-<br>0,04; 0,06)<br>p=0,686  | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby płytek krwi<br>3.-5. stopnia     | 25                                              | 528 | 4,7  | 15                                      | 530 | 2,8  | 1,67 (0,89;<br>3,14)<br>p=0,109   | 0,02 (0,00;<br>0,04)<br>p=0,104    | -                                 |
| Hipokaliemia do-<br>wolnego stopnia                     | 116                                             | 528 | 22,0 | 92                                      | 530 | 17,4 | 1,27 (0,99;<br>1,62)<br>p=0,060   | 0,05 (0,00;<br>0,09)<br>p=0,059    | -                                 |
| Hipokaliemia 3.-5.<br>stopnia                           | 30                                              | 528 | 5,7  | 20                                      | 530 | 3,8  | 1,51 (0,87;<br>2,62)<br>p=0,147   | 0,02 (-<br>0,01; 0,04)<br>p=0,143  | -                                 |

| Zdarzenie niepo-<br>żądane                                                                | Pembrolizumab-<br>chemioradioterapia<br>(N=528) |     |      | Placebo-chemiora-<br>dioterapia (N=530) |     |      | RR (95%<br>CI), p-va-<br>lue     | RD (95%<br>CI), p-va-<br>lue       | NNH<br>(95% CI)                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------|-----|------|----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|
|                                                                                           | N                                               | N   | %    | n                                       | N   | %    |                                  |                                    |                                        |
| Zwiększony po-<br>ziom aminotrans-<br>ferazy alaninowej<br>dowolnego stopnia              | 115                                             | 528 | 21,8 | 87                                      | 530 | 16,4 | 1,33 (1,03;<br>1,71)<br>p=0,027  | 0,05 (0,01;<br>0,10)<br>p=0,026    | 18,64 NNT<br>(9,91;<br>156,58)<br>NNT  |
| Zwiększony po-<br>ziom aminotrans-<br>ferazy alaninowej<br>3.-5. stopnia                  | 13                                              | 528 | 2,5  | 7                                       | 530 | 1,3  | 1,86 (0,75;<br>4,64)<br>p=0,180  | 0,01 (0,00;<br>0,03)<br>p=0,173    | -                                      |
| Zwiększony po-<br>ziom aminotrans-<br>ferazy asparagi-<br>nianowej dowol-<br>nego stopnia | 106                                             | 528 | 20,1 | 71                                      | 530 | 13,4 | 1,50 (1,14;<br>1,97)<br>p=0,004  | 0,07 (0,02;<br>0,11)<br>p=0,003    | 14,97 NNT<br>(8,96;<br>45,49) NNT      |
| Zwiększony po-<br>ziom aminotrans-<br>ferazy asparagi-<br>nianowej 3.-5.<br>stopnia       | 11                                              | 528 | 2,1  | 3                                       | 530 | 0,6  | 3,68 (1,03;<br>13,12)<br>p=0,044 | 0,02 (0,00;<br>0,03)<br>p=0,031    | 65,91 NNT<br>(34,57;<br>705,53)<br>NNT |
| Zmęczenie dowol-<br>nego stopnia                                                          | 102                                             | 528 | 19,3 | 113                                     | 530 | 21,3 | 0,91 (0,71;<br>1,15)<br>p=0,419  | -0,02 (-<br>0,07; 0,03)<br>p=0,418 | -                                      |
| Zmęczenie 3.-5.<br>stopnia                                                                | 4                                               | 528 | 0,8  | 5                                       | 530 | 0,9  | 0,80 (0,22;<br>2,97)<br>p=0,743  | 0,00 (-<br>0,01; 0,01)<br>p=0,742  | -                                      |
| Spadek apetytu<br>dowolnego stopnia                                                       | 96                                              | 528 | 18,2 | 106                                     | 530 | 20,0 | 0,91 (0,71;<br>1,17)<br>p=0,452  | -0,02 (-<br>0,07; 0,03)<br>p=0,452 | -                                      |
| Spadek apetytu<br>3.-5. stopnia                                                           | 3                                               | 528 | 0,6  | 2                                       | 530 | 0,4  | 1,51 (0,25;<br>8,97)<br>p=0,653  | 0,00 (-<br>0,01; 0,01)<br>p=0,651  | -                                      |

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Events*)

\* zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie, gdy pacjenci otrzymywali badane leki lub w ciągu 30 dni po zakończeniu okresu leczenia (lub, w przypadku poważnych zdarzeń, w ciągu 90 dni po zakończeniu leczenia)

#### 4.4.1.2 Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

##### 4.4.1.2.1 Pierwsza analiza pośrednia

W Tab. 20 zestawiono wyniki 1. analizy pośredniej dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (ang. *Treatment-related adverse events*; TRAEs), a w Tab. 21 występujących z częstością  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenia przypisane przez badaczy do stosowanego w badaniu leczenia.

W czasie mediany czasu trwania leczenia wynoszącej 11,8 miesięcy w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 10,9 miesięcy w grupie leczonych samą chemioradioterapią wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem odnotowano u 96,0% pacjentek z grupy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, w tym 67,0% doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących

samą chemioradioterapię jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia doświadczyło 96,0% pacjentek, w tym 60,6% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TRAEs dowolnego stopnia (RR=1,00; 95%CI: 0,98; 1,02; p=0,990). Wyniki wskazały, że leczenie skojarzone pembrolizumabu z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAEs 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,11; 95%CI: 1,01; 1,21; p=0,029).

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie TRAE prowadzących do przerwania leczenia, czy prowadzących do zgonu. Ciężkie TRAE, analogicznie do TRAE 3.-5. stopnia nasilenia, odnotowywano częściej w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,41; 1,05; 1,89; p=0,024).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia związanych z leczeniem, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem i chemioradioterapią oraz w grupie leczonych samą chemioradioterapią należały: anemia, nudności i biegunka. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofili. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 5. stopnia nasilenia to: zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym (n=1) i perforacja jelita grubego (n=1) w grupie pembrolizumab-chemioradioterapia oraz niewydolność szpiku kostnego (n=1) i neutropeniczne zapalenie jelita grubego (n=1) w grupie placebo-chemioradioterapia.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup. Wyjątek stanowiła leukopenia dowolnego stopnia, którą odnotowywano częściej w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74; p=0,012).

Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioradioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem - wyniki 1. analizy pośredniej.

| Zdarzenie niepożądane                                        | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI)                     |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                                              | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                              |                               |                                  |
| Ciężkie TRAE                                                 | 91                                       | 528 | 17,2 | 65                                 | 530 | 12,3 | 1,41 (1,05; 1,89)<br>p=0,024 | 0,05 (-0,01; 0,09)<br>p=0,022 | 20,12 NNT<br>(10,83; 141,41) NNT |
| TRAE prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków | 81                                       | 528 | 15,3 | 67                                 | 530 | 12,6 | 1,21 (0,90; 1,64)<br>p=0,207 | 0,03 (-0,01; 0,07)<br>p=0,205 | -                                |
| TRAE prowadzące do całkowitego przerwania leczenia           | 0                                        | 530 | 0,0  | 1                                  | 530 | 0,2  | 0,33 (0,01; 8,16)<br>p=0,501 | 0,00 (-0,01; 0,00)<br>p=0,478 | -                                |
| TRAE prowadzące do zgonu                                     | 2†                                       | 528 | 0,4  | 2‡                                 | 530 | 0,4  | 1,00 (0,14; 7,10)<br>p=0,997 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p=0,997 | -                                |

TRAE – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

| Zdarzenie niepo-<br>żądane | Pembrolizumab-<br>chemioradioterapia<br>(N=528) |   |   | Placebo-chemio-<br>radioterapia<br>(N=530) |   |   | RR (95%<br>CI), p-value | RD (95%<br>CI), p-value | NNH<br>(95% CI) |
|----------------------------|-------------------------------------------------|---|---|--------------------------------------------|---|---|-------------------------|-------------------------|-----------------|
|                            | N                                               | N | % | n                                          | N | % |                         |                         |                 |

† zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym i perforacja jelita grubego

‡ niewydolność szpiku kostnego i neutropeniczne zapalenie jelita grubego

**Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem\* u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 1. analizy pośredniej.**

| Zdarzenie niepo-<br>żądane                                       | Pembrolizumab-<br>chemioradioterapia<br>(N=528) |     |      | Placebo-chemiora-<br>dioterapia (N=530) |     |      | RR (95%<br>CI), p-value         | RD (95%<br>CI), p-value            | NNH<br>(95% CI)                       |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------|-----|------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                  | N                                               | N   | %    | n                                       | N   | %    |                                 |                                    |                                       |
| Jakiegokolwiek<br>TRAE dowolnego<br>stopnia                      | 507                                             | 528 | 96,0 | 509                                     | 530 | 96,0 | 1,00 (0,98;<br>1,02)<br>p=0,990 | 0,00 (-<br>0,02; 0,02)<br>p=0,990  | -                                     |
| Jakiegokolwiek<br>TRAE 3.-5. stop-<br>nia                        | 354                                             | 528 | 67,0 | 321                                     | 530 | 60,6 | 1,11 (1,01;<br>1,21)<br>p=0,029 | 0,06 (0,01;<br>0,12)<br>p=0,028    | 15,43 NNT<br>(8,16;<br>142,60)<br>NNT |
| Anemia dowol-<br>nego stopnia                                    | 313                                             | 528 | 59,3 | 292                                     | 530 | 55,1 | 1,08 (0,97;<br>1,19)<br>p=0,169 | 0,04 (-<br>0,02; 0,10)<br>p=0,168  | -                                     |
| Anemia 3.-5.<br>stopnia                                          | 99                                              | 528 | 18,8 | 84                                      | 530 | 15,8 | 1,18 (0,91;<br>1,54)<br>p=0,213 | 0,03 (-<br>0,02; 0,07)<br>p=0,212  | -                                     |
| Nudności dowol-<br>nego stopnia                                  | 302                                             | 528 | 57,2 | 315                                     | 530 | 59,4 | 0,96 (0,87;<br>1,07)<br>p=0,461 | -0,02 (-<br>0,08; 0,04)<br>p=0,460 | -                                     |
| Nudności 3.-5.<br>stopnia                                        | 7                                               | 528 | 1,3  | 9                                       | 530 | 1,7  | 0,78 (0,29;<br>2,08)<br>p=0,621 | 0,00 (-<br>0,02; 0,01)<br>p=0,620  | -                                     |
| Biegunka dowol-<br>nego stopnia                                  | 266                                             | 528 | 50,4 | 271                                     | 530 | 51,1 | 0,99 (0,87;<br>1,11)<br>p=0,806 | -0,01 (-<br>0,07; 0,05)<br>p=0,806 | -                                     |
| Biegunka 3.-5.<br>stopnia                                        | 22                                              | 528 | 4,2  | 23                                      | 530 | 4,3  | 0,96 (0,54;<br>1,70)<br>p=0,889 | 0,00 (-<br>0,03; 0,02)<br>p=0,889  | -                                     |
| Zmniejszenie<br>liczby białych<br>krwinek dowol-<br>nego stopnia | 172                                             | 528 | 32,6 | 181                                     | 530 | 34,2 | 0,95 (0,80;<br>1,13)<br>p=0,587 | -0,02 (-<br>0,07; 0,04)<br>p=0,587 | -                                     |
| Zmniejszenie<br>liczby białych<br>krwinek 3.-5.<br>stopnia       | 102                                             | 528 | 19,3 | 111                                     | 530 | 20,9 | 0,92 (0,73;<br>1,17)<br>p=0,510 | -0,02 (-<br>0,06; 0,03)<br>p=0,510 | -                                     |
| Zmniejszenie<br>liczby neutrofili<br>dowolnego stop-<br>nia      | 153                                             | 528 | 29,0 | 148                                     | 530 | 27,9 | 1,04 (0,86;<br>1,26)<br>p=0,704 | 0,01 (-<br>0,04; 0,06)<br>p=0,704  | -                                     |
| Zmniejszenie<br>liczby neutrofili<br>3.-5. stopnia               | 77                                              | 528 | 14,6 | 78                                      | 530 | 14,7 | 0,99 (0,74;<br>1,33)<br>p=0,951 | 0,00 (-<br>0,04; 0,04)<br>p=0,951  | -                                     |
| Wymioty dowol-<br>nego stopnia                                   | 132                                             | 528 | 25,0 | 150                                     | 530 | 28,3 | 0,88 (0,72;<br>1,08)<br>p=0,225 | -0,03 (-<br>0,09; 0,02)<br>p=0,224 | -                                     |

| Zdarzenie niepożądane                             | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value           | NNH (95% CI)                   |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                                   | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                              |                                |                                |
| Wymioty 3.-5. stopnia                             | 3                                        | 528 | 0,6  | 7                                  | 530 | 1,3  | 0,43 (0,11; 1,65)<br>p=0,220 | -0,01 (-0,02; 0,00)<br>p=0,205 | -                              |
| Leukopenia dowolnego stopnia                      | 125                                      | 528 | 23,7 | 92                                 | 530 | 17,4 | 1,36 (1,07; 1,74)<br>p=0,012 | 0,06 (0,01; 0,11)<br>p=0,011   | 15,83 NNT<br>(8,95; 68,33) NNT |
| Leukopenia 3.-5. stopnia                          | 67                                       | 528 | 12,7 | 57                                 | 530 | 10,8 | 1,18 (0,85; 1,64)<br>p=0,329 | 0,02 (-0,02; 0,06)<br>p=0,328  | -                              |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi dowolnego stopnia | 116                                      | 528 | 22,0 | 108                                | 530 | 20,4 | 1,08 (0,85; 1,36)<br>p=0,526 | 0,02 (-0,03; 0,07)<br>p=0,526  | -                              |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi 3.-5. stopnia     | 25                                       | 528 | 4,7  | 13                                 | 530 | 2,5  | 1,93 (1,00; 3,73)<br>p=0,051 | 0,02 (0,00; 0,05)<br>p=0,046   | -                              |
| Neutropenia dowolnego stopnia                     | 113                                      | 528 | 21,4 | 92                                 | 530 | 17,4 | 1,23 (0,96; 1,58)<br>p=0,097 | 0,04 (-0,01; 0,09)<br>p=0,096  | -                              |
| Neutropenia 3.-5. stopnia                         | 56                                       | 528 | 10,6 | 51                                 | 530 | 9,6  | 1,10 (0,77; 1,58)<br>p=0,596 | 0,01 (-0,03; 0,05)<br>p=0,596  | -                              |

TRAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

\* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to zdarzenia przypisane przez badaczy do stosowanego w badaniu leczenia

#### 4.4.1.2.2 Druga analiza pośrednia

W Tab. 22 zestawiono wyniki 2. analizy pośredniej dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem (ang. *Treatment-related adverse events*; TRAEs), a w Tab. 23 występujących z częstością  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenia przypisane przez badaczy do stosowanego w badaniu leczenia.

W czasie mediany czasu trwania leczenia wynoszącej 19 miesięcy w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 18 miesięcy w grupie leczonych samą chemioradioterapią wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem odnotowano u 97,0% pacjentek z grupy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, w tym 69,1% doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących samą chemioradioterapię jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia doświadczyło 96,8% pacjentek, w tym 61,3% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem a grupą kontrolną w zakresie ryzyka wystąpienia jakiegokolwiek TRAEs dowolnego stopnia (RR=1,00; 95%CI: 0,98; 1,02; p=0,868). Wyniki wskazały, że leczenie skojarzone pembrolizumabu z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek TRAEs 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,13; 95%CI: 1,03; 1,23; p=0,008).

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie TRAE prowadzących do zgonu. Ciężkie TRAE,

analogicznie do TRAE 3.-5. stopnia nasilenia, odnotowywano częściej w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,90; p=0,010). W odróżnieniu do wyników 1. analizy pośredniej, wyniki 2. analizy pośredniej wskazały na większe ryzyko wystąpienia TRAE prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z leków w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (RR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,91; p=0,011).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia związanych z leczeniem, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem i chemioradioterapią oraz w grupie leczonych samą chemioradioterapią, podobnie jak w przypadku 1. analizy pośredniej, należały: anemia, nudności i biegunka. Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofilów.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup. Wyjątek stanowiła leukopenia dowolnego stopnia i niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia, które odnotowywano częściej w ramieniu pembrolizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74; p=0,012; RR=3,75; 95%CI: 2,55; 5,50; p<0,001).

Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem - wyniki 2. analizy pośredniej.

| Zdarzenie niepożądane                                        | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI)                   |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                                                              | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                              |                               |                                |
| Ciężkie TRAE                                                 | 102                                      | 528 | 19,3 | 71                                 | 530 | 13,4 | 1,44 (1,09; 1,90)<br>p=0,010 | 0,06 (0,01; 0,10)<br>p=0,009  | 16,89 NNT<br>(9,65; 67,66) NNT |
| TRAE prowadzące do przerwania leczenia którymkolwiek z leków | 99                                       | 528 | 18,8 | 69                                 | 530 | 13,0 | 1,44 (1,09; 1,91)<br>p=0,011 | 0,06 (0,01; 0,10)<br>p=0,011  | 17,45 NNT<br>(9,88; 74,69) NNT |
| TRAE prowadzące do zgonu                                     | 2†                                       | 528 | 0,4  | 2‡                                 | 530 | 0,4  | 1,00 (0,14; 7,10)<br>p=0,997 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p=0,997 | -                              |

TRAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

† zapalenie błony śluzowej żołądka o podłożu immunologicznym i perforacja jelita grubego

‡ niewydolność szpiku kostnego i neutropeniczne zapalenie jelita grubego

Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem\* u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 2. analizy pośredniej.

| Zdarzenie niepożądane                 | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI) |
|---------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|------------------------------|-------------------------------|--------------|
|                                       | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                              |                               |              |
| Jakiegokolwiek TRAE dowolnego stopnia | 512                                      | 528 | 97,0 | 513                                | 530 | 96,8 | 1,00 (0,98; 1,02)<br>p=0,868 | 0,00 (-0,02; 0,02)<br>p=0,868 | -            |

| Zdarzenie niepo-<br>żądane                                       | Pembrolizumab-<br>chemioradioterapia<br>(N=528) |     |      | Placebo-chemiora-<br>dioterapia (N=530) |     |      | RR (95%<br>CI), p-value         | RD (95%<br>CI), p-value            | NNH<br>(95% CI)                   |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------|-----------------------------------------|-----|------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                  | N                                               | N   | %    | n                                       | N   | %    |                                 |                                    |                                   |
| Jakiegokolwiek<br>TRAE 3.-5. stop-<br>nia                        | 365                                             | 528 | 69,1 | 325                                     | 530 | 61,3 | 1,13 (1,03;<br>1,23)<br>p=0,008 | 0,08 (0,02;<br>0,14)<br>p=0,007    | 12,81 NNT<br>(7,39;<br>47,89) NNT |
| Anemia dowol-<br>nego stopnia                                    | 317                                             | 528 | 60,0 | 296                                     | 530 | 55,8 | 1,08 (0,97;<br>1,19)<br>p=0,168 | 0,04 (-<br>0,02; 0,10)<br>p=0,167  | -                                 |
| Anemia 3.-5.<br>stopnia                                          | 101                                             | 528 | 19,1 | 85                                      | 530 | 16,0 | 1,19 (0,92;<br>1,55)<br>p=0,188 | 0,03 (-<br>0,01; 0,08)<br>p=0,186  | -                                 |
| Nudności dowol-<br>nego stopnia                                  | 304                                             | 528 | 57,6 | 317                                     | 530 | 59,8 | 0,96 (0,87;<br>1,07)<br>p=0,460 | -0,02 (-<br>0,08; 0,04)<br>p=0,460 | -                                 |
| Nudności 3.-5.<br>stopnia                                        | 7                                               | 528 | 1,3  | 10                                      | 530 | 1,9  | 0,70 (0,27;<br>1,83)<br>p=0,470 | -0,01 (-<br>0,02; 0,01)<br>p=0,468 | -                                 |
| Biegunka dowol-<br>nego stopnia                                  | 268                                             | 528 | 50,8 | 271                                     | 530 | 51,1 | 0,99 (0,88;<br>1,12)<br>p=0,903 | 0,00 (-<br>0,06; 0,06)<br>p=0,903  | -                                 |
| Biegunka 3.-5.<br>stopnia                                        | 24                                              | 528 | 4,5  | 22                                      | 530 | 4,2  | 1,10 (0,62;<br>1,93)<br>p=0,753 | 0,00 (-<br>0,02; 0,03)<br>p=0,753  | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby białych<br>krwinek dowol-<br>nego stopnia | 173                                             | 528 | 32,8 | 183                                     | 530 | 34,5 | 0,95 (0,80;<br>1,12)<br>p=0,544 | -0,02 (-<br>0,07; 0,04)<br>p=0,544 | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby białych<br>krwinek 3.-5.<br>stopnia       | 104                                             | 528 | 19,7 | 111                                     | 530 | 20,9 | 0,94 (0,74;<br>1,19)<br>p=0,615 | -0,01 (-<br>0,06; 0,04)<br>p=0,614 | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby neutrofili<br>dowolnego stop-<br>nia      | 156                                             | 528 | 29,5 | 148                                     | 530 | 27,9 | 1,06 (0,88;<br>1,28)<br>p=0,560 | 0,02 (-<br>0,04; 0,07)<br>p=0,560  | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby neutrofili<br>3.-5. stopnia               | 79                                              | 528 | 15,0 | 78                                      | 530 | 14,7 | 1,02 (0,76;<br>1,36)<br>p=0,911 | 0,00 (-<br>0,04; 0,05)<br>p=0,911  | -                                 |
| Wymioty dowol-<br>nego stopnia                                   | 135                                             | 528 | 25,6 | 150                                     | 530 | 28,3 | 0,90 (0,74;<br>1,10)<br>p=0,317 | -0,03 (-<br>0,08; 0,03)<br>p=0,316 | -                                 |
| Wymioty 3.-5.<br>stopnia                                         | 3                                               | 528 | 0,6  | 7                                       | 530 | 1,3  | 0,43 (0,11;<br>1,65)<br>p=0,220 | -0,01 (-<br>0,02; 0,00)<br>p=0,205 | -                                 |
| Leukopenia do-<br>wolnego stopnia                                | 125                                             | 528 | 23,7 | 92                                      | 530 | 17,4 | 1,36 (1,07;<br>1,74)<br>p=0,012 | 0,06 (0,01;<br>0,11)<br>p=0,011    | 15,83 NNT<br>(8,95;<br>68,33) NNT |
| Leukopenia 3.-5.<br>stopnia                                      | 67                                              | 528 | 12,7 | 57                                      | 530 | 10,8 | 1,18 (0,85;<br>1,64)<br>p=0,329 | 0,02 (-<br>0,02; 0,06)<br>p=0,328  | -                                 |
| Zmniejszenie<br>liczby płytek krwi<br>dowolnego stop-<br>nia     | 116                                             | 528 | 22,0 | 109                                     | 530 | 20,6 | 1,07 (0,85;<br>1,35)<br>p=0,577 | 0,01 (-<br>0,04; 0,06)<br>p=0,577  | -                                 |

| Zdarzenie niepożądane                         | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value           | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI)              |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                                               | N                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                                |                               |                           |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi 3.-5. stopnia | 25                                       | 528 | 4,7  | 13                                 | 530 | 2,5  | 1,93 (1,00; 3,73)<br>p=0,051   | 0,02 (0,00; 0,05)<br>p=0,046  | -                         |
| Neutropenia dowolnego stopnia                 | 114                                      | 528 | 21,6 | 94                                 | 530 | 17,7 | 1,22 (0,95; 1,56)<br>p=0,116   | 0,04 (-0,01; 0,09)<br>p=0,114 | -                         |
| Neutropenia 3.-5. stopnia                     | 56                                       | 528 | 10,6 | 52                                 | 530 | 9,8  | 1,08 (0,76; 1,55)<br>p=0,670   | 0,01 (-0,03; 0,04)<br>p=0,669 | -                         |
| Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia      | 112                                      | 528 | 21,2 | 30                                 | 530 | 5,7  | 3,75 (2,55; 5,50)<br>p<0,001   | 0,16 (0,12; 0,20)<br>p<0,001  | 6,43 NNT (5,11; 8,66) NNT |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia          | 3                                        | 528 | 0,6  | 0                                  | 530 | 0,0  | 7,03 (0,36; 135,70)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00; 0,01)<br>p=0,132  | -                         |

TRAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *Treatment-related adverse events*)

\* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to zdarzenia przypisane przez badaczy do stosowanego w badaniu leczenia

#### 4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

##### 4.4.1.3.1 Pierwsza analiza pośrednia

W Tab. 24 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *Immune-mediated adverse events*, imAEs), które zostały zdefiniowane przez sponsora badania, niezależnie od tego, czy badacze przypisali je leczeniu stosowanemu w badaniu, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. W poniższej tabeli uwzględniono imAEs, które wystąpiły u co najmniej 15 pacjentów.

W czasie mediany czasu trwania leczenia wynoszącej 11,8 miesiący w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 10,9 miesiący w grupie leczonych samą chemioradioterapią wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 31,6% pacjentek leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią, w tym 4,0% doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących samą chemioradioterapię, 10,2% doświadczyło zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, a 0,9% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia. W żadnej z analizowanych grup nie wystąpiły imAEs 5. stopnia nasilenia. Nie odnotowano zgonu z powodu zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym. Reakcje związane z wlewem wystąpiły u ośmiu (2%) z 528 pacjentów z grupy pembrolizumabu i chemioradioterapii oraz u dziewięciu (2%) z 530 z grupy placebo i chemioradioterapii; zdarzenia te 3. lub wyższego stopnia nasilenia dotyczyły jednego (<1%) pacjenta w każdej z grup.

Leczenie pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- imAE dowolnego stopnia nasilenia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=3,10; 95%CI: 2,34; 4,12; p<0,001), niedoczynność tarczycy (RR=4,27; 95%CI: 2,78; 6,55; p<0,001), nadczynność tarczycy (RR=5,48; 95%CI: 2,91; 10,30; p<0,001), zapalenie tarczycy (RR=11,04; 95%CI: 1,43; 85,22; p=0,021),
- imAE 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=4,22; 95%CI: 1,60; 11,10; p=0,004).

Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym\* u co najmniej 15 pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 1. analizy pośredniej.

| Zdarzenie niepożądane                    | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value           | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI)                     |
|------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                          | n                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                                |                               |                                  |
| Jakiegokolwiek imAE dowolnego stopnia    | 167                                      | 528 | 31,6 | 54                                 | 530 | 10,2 | 3,10 (2,34; 4,12)<br>p<0,001   | 0,21 (0,17; 0,26)<br>p<0,001  | 4,66 NNT<br>(3,82; 5,98) NNT     |
| Jakiegokolwiek imAE 3.-5. stopnia        | 21                                       | 528 | 4,0  | 5                                  | 530 | 0,9  | 4,22 (1,60; 11,10)<br>p=0,004  | 0,03 (0,01; 0,05)<br>p=0,001  | 32,96 NNT<br>(20,44; 85,12) NNT  |
| Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia | 102                                      | 528 | 19,3 | 24                                 | 530 | 4,5  | 4,27 (2,78; 6,55)<br>p<0,001   | 0,15 (0,11; 0,19)<br>p<0,001  | 6,76 NNT<br>(5,38; 9,10) NNT     |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia     | 3                                        | 528 | 0,6  | 0                                  | 530 | 0,0  | 7,03 (0,36; 135,70)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00; 0,01)<br>p=0,132  | -                                |
| Nadczynność tarczycy dowolnego stopnia   | 60                                       | 528 | 11,4 | 11                                 | 530 | 2,1  | 5,48 (2,91; 10,30)<br>p<0,001  | 0,09 (0,06; 0,12)<br>p<0,001  | 10,77 NNT<br>(8,16; 15,82) NNT   |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia     | 2                                        | 528 | 0,4  | 0                                  | 530 | 0,0  | 5,02 (0,24; 104,30)<br>p=0,297 | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p=0,246  | -                                |
| Zapalenie okrężnicy dowolnego stopnia    | 14                                       | 528 | 2,7  | 9                                  | 530 | 1,7  | 1,56 (0,68; 3,58)<br>p=0,292   | 0,01 (-0,01; 0,03)<br>p=0,288 | -                                |
| Zapalenie okrężnicy 3.-5. stopnia        | 4                                        | 528 | 0,8  | 4                                  | 530 | 0,8  | 1,00 (0,25; 3,99)<br>p=0,996   | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p=0,996 | -                                |
| Zapalenie tarczycy dowolnego stopnia     | 11                                       | 528 | 2,1  | 1                                  | 530 | 0,2  | 11,04 (1,43; 85,22)<br>p=0,021 | 0,02 (0,01; 0,03)<br>p=0,004  | 52,78 NNT<br>(31,57; 160,88) NNT |
| Zapalenie tarczycy 3.-5. stopnia         | 1                                        | 528 | 0,2  | 0                                  | 530 | 0,0  | 3,01 (0,12; 73,76)<br>p=0,499  | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p=0,478  | -                                |

imAE - zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *Immune-mediated adverse events*)

\* zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym określono zgodnie z listą terminów określoną przez sponsora, niezależnie od tego, czy badacze przypisali je leczeniu stosowanemu w badaniu

#### 4.4.1.3.2 Druga analiza pośrednia

W Tab. 25 zestawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ang. *Immune-mediated adverse events*, imAEs), które zostały zdefiniowane przez sponsora badania, niezależnie od tego, czy badacze przypisali je leczeniu stosowanemu w badaniu, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. W poniższej tabeli uwzględniono imAEs, które wystąpiły u co najmniej 15 pacjentów.

W czasie mediany czasu trwania leczenia wynoszącej 19 miesięcy w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 18 miesięcy w grupie leczonych samą chemioradioterapią wystąpienie zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym odnotowano u 39% pacjentek leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią, w tym 4,7% doświadczyło zda-

rzeń 3.-5. stopnia. Wśród chorych otrzymujących samą chemioradioterapię, 17% doświadczyło zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, a 1,3% chorych zdarzeń 3.-5. stopnia. Ciężkie zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 3,7% pacjentów w grupie pembrolizumabu i chemioradioterapii oraz u 1,1% pacjentów w grupie placebo i chemioradioterapii. Jeden pacjent (<1%) w grupie pembrolizumabu z chemioradioterapią zmarł z powodu imAE (immunopochodne zapalenie żołądka). Reakcje związane z wlewem wystąpiły u dziewięciu (2%) z 528 pacjentów z grupy pembrolizumabu i chemioradioterapii oraz u dziewięciu (2%) z 530 z grupy placebo i chemioradioterapii; zdarzenia te 3. lub wyższego stopnia nasilenia dotyczyły jednego (<1%) pacjenta w każdej z grup.

Leczenie pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia:

- imAE dowolnego stopnia nasilenia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=3,10; 95%CI: 2,34; 4,12; p<0,001), niedoczynność tarczycy (RR=3,32; 95%CI: 2,33; 4,72; p<0,001), nadczynność tarczycy (RR=4,28; 95%CI: 2,47; 7,42; p<0,001),
- imAE 3.-5. stopnia: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (RR=3,58; 95%CI: 1,56; 8,22; p=0,003).

Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym\* u co najmniej 15 pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 2. analizy pośredniej.

| Zdarzenie niepożądane                              | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |      | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |      | RR (95% CI), p-value           | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI)                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------|-----|------|------------------------------------|-----|------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                                    | n                                        | N   | %    | n                                  | N   | %    |                                |                               |                                 |
| Jakiegokolwiek imAE dowolnego stopnia              | 206                                      | 528 | 39,0 | 90                                 | 530 | 17,0 | 2,30 (1,85; 2,85)<br>p<0,001   | 0,22 (0,17; 0,27)<br>p<0,001  | 4,54 NNT<br>(3,67; 5,96)<br>NNT |
| Jakiegokolwiek imAE 3.-5. stopnia                  | 25                                       | 528 | 4,7  | 7                                  | 530 | 1,3  | 3,58 (1,56; 8,22)<br>p=0,003   | 0,03 (0,01; 0,05)<br>p=0,001  | 29,29 NNT<br>(18,28; 73,62) NNT |
| Niedoczynność tarczycy dowolnego stopnia           | 119                                      | 528 | 22,5 | 36                                 | 530 | 6,8  | 3,32 (2,33; 4,72)<br>p<0,001   | 0,16 (0,12; 0,20)<br>p<0,001  | 6,35 NNT<br>(5,02; 8,63)<br>NNT |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia               | 3                                        | 528 | 0,6  | 0                                  | 530 | 0,0  | 7,03 (0,36; 135,70)<br>p=0,197 | 0,01 (0,00; 0,01)<br>p=0,132  | -                               |
| Nadczynność tarczycy dowolnego stopnia             | 64                                       | 528 | 12,1 | 15                                 | 530 | 2,8  | 4,28 (2,47; 7,42)<br>p<0,001   | 0,09 (0,06; 0,12)<br>p<0,001  | 10,76 NNT<br>(8,06; 16,21) NNT  |
| Niedoczynność tarczycy 3.-5. stopnia               | 2                                        | 528 | 0,4  | 0                                  | 530 | 0,0  | 5,02 (0,24; 104,30)<br>p=0,297 | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p=0,246  | -                               |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka dowolnego stopnia | 22                                       | 528 | 4,2  | 20                                 | 530 | 3,8  | 1,10 (0,61; 2,00)<br>p=0,743   | 0,00 (-0,02; 0,03)<br>p=0,743 | -                               |
| Zapalenie błony śluzowej żołądka 3.-5. stopnia     | 2                                        | 528 | 0,4  | 0                                  | 530 | 0,0  | 5,02 (0,24; 104,30)<br>p=0,297 | 0,00 (0,00; 0,01)<br>p=0,246  | -                               |

| Zdarzenie niepożądane                 | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=528) |     |     | Placebo-chemioradioterapia (N=530) |     |     | RR (95% CI), p-value         | RD (95% CI), p-value          | NNH (95% CI) |
|---------------------------------------|------------------------------------------|-----|-----|------------------------------------|-----|-----|------------------------------|-------------------------------|--------------|
|                                       | n                                        | N   | %   | n                                  | N   | %   |                              |                               |              |
| Zapalenie okrężnicy dowolnego stopnia | 16                                       | 528 | 3,0 | 11                                 | 530 | 2,1 | 1,46 (0,68; 3,12)<br>p=0,328 | 0,01 (-0,01; 0,03)<br>p=0,325 | -            |
| Zapalenie okrężnicy 3.-5. stopnia     | 4                                        | 528 | 0,8 | 4                                  | 530 | 0,8 | 1,00 (0,25; 3,99)<br>p=0,996 | 0,00 (-0,01; 0,01)<br>p=0,996 | -            |

imAE - zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (ang. *Immune-mediated adverse events*)

\* zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym określono zgodnie z listą terminów określoną przez sponsora, niezależnie od tego, czy badacze przypisali je leczeniu stosowanemu w badaniu

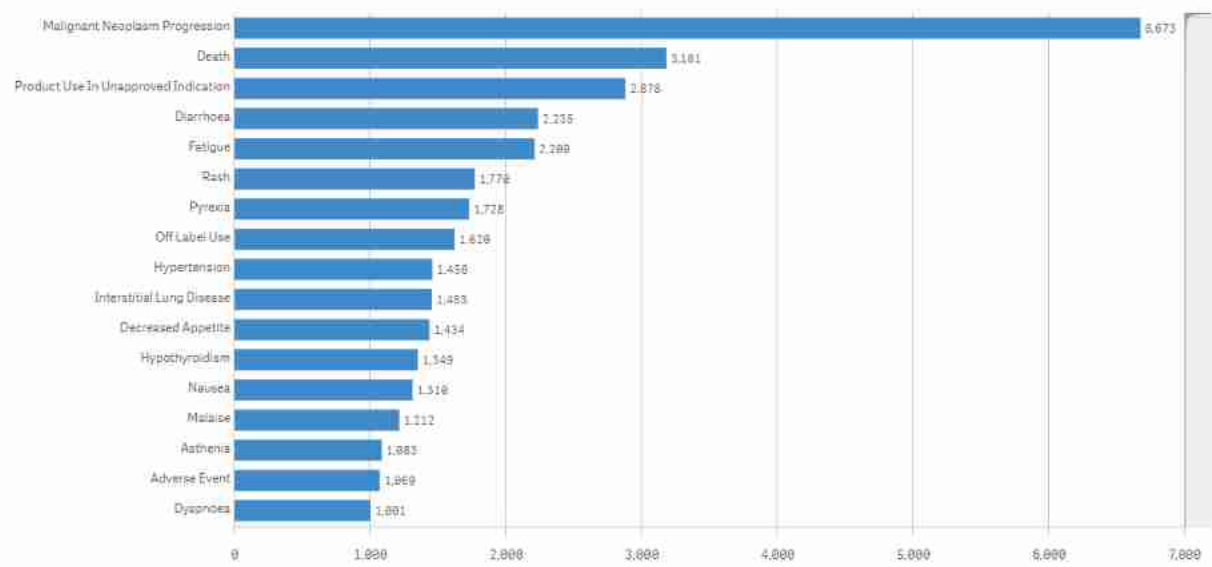
## 4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 22.11.2024 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pembrolizumabu.

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Od stycznia do marca 2017 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki (ang. *ocular toxicities including vision loss and retinal detachment*). Od kwietnia do czerwca 2018 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem burzy cytokinowej (ang. *cytokine release syndrome*) oraz gruźlicą (ang. *tuberculosis*). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu ze sklerodermą (ang. *scleroderma*) oraz ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *cholangitis sclerosing*), od kwietnia do czerwca tego samego roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi (ang. *necrotizing fasciitis*), a od lipca do września zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*). Od kwietnia do czerwca 2022 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z rogowiakiem kolczystokomórkowym (ang. *keratoacanthoma*). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 22.02.2023 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS).

W latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 46 947 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Keytruda®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2023 roku - 9 410 (22,0%). W latach 2014 - 2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (14,2%), zgonów (6,8%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (6,1%). Na rycinie Ryc. 4. przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u  $\geq 1000$  pacjentów (FAERS data).

Ryc. 4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2009 roku zgłoszono 84 789 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu pembrolizumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13,0%), urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (9,1%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (8,5%) oraz nowotworów łagodnych, złośliwych i nieokreślonych (w tym torbiele i polipy) (8,2%) (Tab. 26).

Tab. 26. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na listopad 2024, *VigiBase* 2024).

| Zdarzenie niepożądane                        | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                              | Pembrolizumab                                      |
| Data pierwszego zgłoszenia [rok]             | 2009                                               |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego           | 5298                                               |
| Zaburzenia serca                             | 3705                                               |
| Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne   | 95                                                 |
| Zaburzenia ucha i błędnika                   | 296                                                |
| Zaburzenia endokrynologiczne                 | 8974                                               |
| Zaburzenia wzroku/oka                        | 1633                                               |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe                | 13 708                                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania  | 21 100                                             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych         | 5264                                               |
| Zaburzenia układu immunologicznego           | 1919                                               |
| Infekcje i infestacje                        | 7343                                               |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne    | 14 811                                             |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 8651                                               |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania          | 5767                                               |

| Zdarzenie niepożądane                                                | Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                      | Pembrolizumab                                      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | 6545                                               |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 13 257                                             |
| Zaburzenia układu nerwowego                                          | 7772                                               |
| Ciąża, połóg i stany okołoporodowe                                   | 23                                                 |
| Problemy z produktem leczniczym                                      | 412                                                |
| Zaburzenia psychiczne                                                | 1996                                               |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | 4524                                               |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi                               | 435                                                |
| Zaburzenia układu oddechowego                                        | 11 998                                             |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | 9953                                               |
| Zaburzenia społeczne                                                 | 515                                                |
| Procedury chirurgiczne i medyczne                                    | 2723                                               |
| Zaburzenia naczyniowe                                                | 3213                                               |

W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Keytruda® odnaleziono poniższe informacje dotyczące bezpieczeństwa (ChPL Keytruda®).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (CRT, ang. *chemoradiotherapy*)

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6093 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: niedokrwistość (53%), nudności (52%), biegunka (36%), zmęczenie (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofili (28%) 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 przetyku 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, a u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych o podłożu immunologicznym występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny.

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek.

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych o podłożu immunologicznym. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań.

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barre, zespół miaśnieniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka, niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego i niedoczynność przytarczyc.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja.

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

## 5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-A18 dotyczące pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka (stopień III-IVA wg FIGO 2014 i stopień IB2-IIIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi), które nie zostały wcześniej poddane terapii systemowej, immunoterapii, radykalnej operacji czy radioterapii. W badaniu oceniano leczenie pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i początkowo chemioradioterapię. Chemioradioterapia obejmowała stosowanie przez 5 pierwszych cykli cisplatyny (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapii wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. Badanie KEYNOTE-A18 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane.

Jednym z ograniczeń analizy jest mała ilość badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, w tym brak badań obserwacyjnych dla pembrolizumabu w tym wskazaniu. Przyczyną powyższego jest to, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią został zarejestrowany stosunkowo niedawno tj. w USA w styczniu 2024 r., a w Europie 21 października 2024 r. Nie należy się zatem spodziewać na ten moment wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. W toku przeglądu badań zidentyfikowano wyłącznie jedno retrospektywne badanie kohortowe typu RWE: Wang 2024, które obejmowało pacjentki z rakiem szyjki macicy, jednak zdiagnozowane według klasyfikacji FIGO 2009 w stopniu IB2-IVA, przyjęte do szpitala uniwersyteckiego w Zhengzhou (Chiny). Z racji tego, że badanie Wang 2024 obejmowało szerszą niż wnioskowana populację pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2-IVA (bez oddzielnych wyników dla populacji w stopniu III-IVA, do badania kwalifikowano także pacjentki ze stanem sprawności ECOG 0-2), fakt, że stopnie zaawansowania nowotworu opierały się o klasyfikację FIGO z 2009 roku (wskazanie rejestracyjne i refundacyjne odnosi się do klasyfikacji FIGO z 2014 roku) oraz to, że badanie obejmowało wyłącznie populację azjatycką, nie spełniło ono kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak w rozdziale Dyskusja przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski pochodzące z badania RWE, dotyczące leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

W niniejszej analizie klinicznej wyniki skuteczności przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w EMA i wnioskowanym wskazaniem. Pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA stanowiły 56,4% (598 spośród 1060) populacji z badania KEYNOTE-A18. Dane dla tej subpopulacji przedstawiono w głównych publikacjach (Lorusso 2024a, Lorusso 2024b) oraz raporcie EMA (EMA 2024).

Kolejnym ograniczeniem badania KEYNOTE-A18 może być fakt, że wyniki z badania opublikowane przez Lorusso i wsp. (2024) dotyczą analiz pośrednich (ang. *interim analysis*): 1. analizy pośredniej (data odcięcia: 09.01.2023 r., mediana obserwacji: 17,9 mies.; IQR: 11,3; 22,3) i 2. analizy pośredniej (data odcięcia: 08.01.2024 r., mediana obserwacji: 29,9 mies.;

IQR: 23,3; 34,3). Fakt ten uniemożliwia ocenę dojrzałych danych dotyczących przeżycia pacjentek. Obserwacja w badaniu jest kontynuowana, a wyniki będą opublikowane w przyszłych raportach.

Pewnym ograniczeniem dostępnych danych są wyniki dotyczące jakości życia pacjentek w badaniu KEYNOTE-A18. W publikacji do badania odniesiono się wyłącznie do wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) oraz funkcjonowania fizycznego. Nie porównano wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 między dwiema analizowanymi grupami w zakresie pełnienia ról społecznych, funkcjonowania społecznego, poznawczego czy emocjonalnego. Ponadto, wyniki w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) czy funkcjonowania fizycznego podano w postaci odsetków pacjentów, u których wyniki kwestionariusza były lepsze lub stabilne w odniesieniu do początku badania. Co więcej, wyniki dotyczące jakości życia dostępne były wyłącznie w zakresie 1. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18 dla całej populacji (bez wyróżnienia wyników dla pacjentek w stopniu III-IVA wg FIGO 2014). Zaktualizowane dane dotyczące jakości życia pacjentek z badania KEYNOTE-A18, zgodnie z założeniem autorów publikacji, będą dostępne w przyszłych raportach.

Jednym z ograniczeń analizy jest również dostępność danych dla subpopulacji pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014. W żadnym ze źródeł danych do badania nie odnaleziono charakterystyki wyjściowej omawianej subpopulacji, która umożliwiłaby porównanie cech pacjentek z obu grup badanych. W ChPL Keytruda odnaleziono pisemne podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA, jednak bez podziału na grupy leczone.

Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (początkowo skojarzonego z chemioradioterapią) w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku (Rozporządzenie MZ 2021). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane, podwójnie zaślepięte badanie kliniczne III fazy (KEYNOTE-A18) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i początkowo chemioradioterapię u pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka, które nie zostały wcześniej poddane radykalnej operacji, radioterapii, czy terapii systemowej. Chemioradioterapia obejmowała cisplatynę podawaną przez 5 cykli (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapię wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. Populację stanowiły pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 i stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajętymi węzłami chłonnymi.

W niniejszej analizie wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-A18 przedstawiono wyłącznie dla podgrupy pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 (N=598), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym oraz wnioskowanym wskazaniem. Wyniki dla wnioskowanej subpopulacji pacjentek przedstawiono w głównych publikacjach (Lorusso 2024a, Lorusso 2024b) oraz raporcie EMA (EMA 2024). Do momentu przeprowadzenia 2. analizy pośredniej (ang. *interim analysis*) w badaniu KEYNOTE-A18 mediana czasu trwania obserwacji analizowanej populacji wynosiła 29,9 miesięcy (IQR: 23,3; 34,3). Brak jest na ten moment wyników z finalnej analizy badania. W niniejszej analizie przedstawiono także wyniki z 1. analizy pośredniej dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 17,9 miesięcy (IQR: 11,3; 22,3).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności były przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie oraz przeżycie całkowite (OS). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano: przeżycie wolne od progresji choroby wg kryteriów RECIST,

wersja 1.1 oceniane na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *blinded independent central review*) (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby po 24 miesiącach, przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite wg statusu PD-L1, czas od randomizacji do późniejszej progresji choroby po rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (przeżycie bez progresji 2), obiektywna odpowiedź na leczenie, odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią całkowitą po 12 tygodniach oraz jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza EORT QLQ-C30.

Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem oceniano w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci włączeni do badania KEYNOTE-A18, w zależności od przydziału w wyniku randomizacji, otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg lub placebo, co 3 tygodnie przez 5 pierwszych podań plus chemioradioterapię, a następnie pembrolizumab w dawce 400 mg lub placebo co 6 tygodni przez 15 podań. Chemioradioterapia obejmowała cisplatynę w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> podawaną dożylnie raz w tygodniu przez 5 cykli (z możliwością podania 6. cyklu, według uznania badacza) oraz radioterapię wiązkami zewnętrznymi (EBRT), a następnie brachyterapię. Pembrolizumab podawano przed chemioterapią. Czynniki stratyfikacyjne randomizacji obejmowały rodzaj planowanej EBRT, stadium zaawansowania nowotworu i planowaną całkowitą dawkę radioterapii.

Przedstawiane w niniejszej analizie klinicznej wyniki dotyczą dwóch analiz pośrednich (data odcięcia, odpowiednio: 09.01.2023 i 08.01.2024), w których mediana obserwacji wyniosła odpowiednio 17,9 miesiący (IQR: 11,3; 22,3) oraz 29,9 miesiący (IQR: 23,3; 34,3) w obu ramionach leczenia. Wśród populacji *as-treated* do czasu przeprowadzenia 1. analizy pośredniej (ang. *first interim analysis*) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 11,8 miesiący w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią i 10,9 miesiący w grupie leczonych samą chemioradioterapią. W obu grupach mediana liczby cykli leczenia pembrolizumabem lub placebo wyniosła 11, a cisplatyną 5. W czasie 2. analizy pośredniej (ang. *second interim analysis*) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 19 miesiący w grupie pembrolizumab-chemioradioterapia i 18 miesiący w grupie placebo-chemioradioterapia. W grupie leczonych pembrolizumabem i chemioradioterapią mediana przyjętych cykli leczenia pembrolizumabem wyniosła 17, a cisplatyną 5. W grupie kontrolnej pacjentki przyjęły medianę 16 cykli placebo i 5 cykli cisplatyny. W przypadku stosowania radioterapii czas leczenia i dawkowania dla obu grup leczonych był podobny i mieścił się w założeniach badania. W niniejszej dyskusji odniesiono się wyłącznie do nowszych wyników tj. tych z 2. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18.

Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii w populacji pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA (1 RCT, N=598)

W badaniu KEYNOTE-A18 pierwszorzędnymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 lub potwierdzone histopatologicznie oraz przeżycie całkowite (OS). Do czasu przeprowadzenia 2. analizy pośredniej (data odcięcia: 08.01.2024 r.) w badaniu KEYNOTE-A18 wystąpiło 116

zgonów oraz 204 zgony lub progresje choroby. Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji choroby o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,43; 0,76;  $p<0,0001$ ) oraz ryzyka wystąpienia samego zgonu o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,39; 0,83;  $p=0,0016$ ). Mediana PFS i OS nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup.

Odpowiedź na leczenie w badaniu KEYNOTE-A18 oceniano za pomocą kryteriów RECIST 1.1 przez badacza. Wyniki badania wskazały, że podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią prawdopodobieństwo wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) było blisko 1,2-krotnie większe względem leczenia samą chemioradioterapią (RR=1,17; 95%CI: 1,02; 1,34;  $p=0,021$ ). Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 64,0% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią i u 54,7% pacjentek leczonych samą chemioradioterapią. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między dwiema analizowanymi grupami pod względem wystąpienia obiektywnej czy częściowej odpowiedzi na leczenie. Progresję choroby odnotowywano rzadziej w grupie z pembrolizumabem w odniesieniu do grupy kontrolnej (7,5% vs. 11,0%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (RR=0,68; 95%CI: 0,41; 1,15;  $p=0,150$ ).

Tab. 27. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA na podstawie wyników 2. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18.

| Punkt końcowy                          | Pembrolizumab-chemioradioterapia (N=296) | Placebo-chemioradioterapia (N=305) | Porównanie, HR/RR (95% CI), p-value |
|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Pierwszorzędowe punkty końcowe         |                                          |                                    |                                     |
| PFS wg badacza, liczba zdarzeń         | 79/296 (26,7%)                           | 125/305 (41,0%)                    | HR=0,57 (0,43; 0,76)<br>$p<0,0001$  |
| OS wg badacza, liczba zgonów           | 43/296 (14,5%)                           | 73/305 (23,9%)                     | HR=0,57 (0,39; 0,83)<br>$p=0,0016$  |
| Drugorzędowe punkty końcowe            |                                          |                                    |                                     |
| Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) | 251/292 (86,0%)                          | 243/300 (81,0%)                    | RR=1,06 (0,99; 1,14)<br>$p=0,105$   |
| Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)   | 187/292 (64,0%)                          | 164/300 (54,7%)                    | RR=1,17 (1,02; 1,34)<br>$p=0,021$   |
| Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)   | 64/292 (21,9%)                           | 79/300 (26,3%)                     | RR=0,83 (0,62; 1,11)<br>$p=0,211$   |
| Stabilizacja choroby (SD)              | 8/292 (2,7%)                             | 10/300 (3,3%)                      | RR=0,82 (0,33; 2,05)<br>$p=0,675$   |
| Kontrola choroby (CR+PR+SD)            | 259/292 (88,7%)                          | 253/300 (84,3%)                    | RR=1,05 (0,99; 1,12)<br>$p=0,120$   |
| Progresja choroby (PD)                 | 22/292 (0,3%)                            | 33/300 (11,0%)                     | RR=0,68 (0,41; 1,15)<br>$p=0,150$   |

BICR - niezależna analiza centralna przeprowadzona w warunkach zaślepienia (ang. *blinded independent central review*), OS - przeżycie ogólne, PFS - przeżycie wolne od progresji choroby

Ocena jakości życia pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w populacji ITT, leczonych pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii (1 RCT, N=1060)

W publikacji do badania KEYNOTE-A18 (Lorusso 2024a) przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia pacjentek oceniane za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, który wypełniany był przez pacjentki w każdym cyklu leczenia. Wyniki w zakresie oceny jakości życia były dostępne wyłącznie dla całej populacji badania KEYNOTE-A18 tj. dla wszystkich pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 oraz w stopniu IB2-IIB wg FIGO 2014 z zajęтыми węzłami chłonnymi oraz wyłącznie w ramach 1. analizy pośredniej (mediana obserwacji 17,9 miesięcy).

Kwestionariusza EORTC QLQ-C30 składa się z 30 pytań i zawiera skale dotyczące wpływu choroby nowotworowej na funkcjonowanie (pięć skal), skale dotyczące objawów choroby (dziewięć skal) oraz ogólny stan zdrowia/jakości życia (ang. *Global Health Status/Quality of Life*, GHS/QoL). Wysoki wynik skali oznacza wyższy poziom odpowiedzi, przy czym wyższa punktacja w zakresie funkcjonowania reprezentuje wysoki/zdrowy poziom funkcjonowania, wysoki wynik dla globalnego stanu zdrowia (QoL) reprezentuje wyższy poziom jakości życia, z kolei wysoki wynik dla skali objawów reprezentuje wysoki poziom pogorszenia w zakresie występowania objawów choroby. Pacjenci mogą uzyskać ogólny wynik od 0 do 100. Minimalna istotna różnica dla kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wynosi 10 punktów. Szczegóły dotyczące kwestionariusza EORTC QLQ-C30 opisano w podrozdziale 4.2.1.4.2, kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.9.3.

Wskaźniki ukończenia wypełniania kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w 36. tygodniu wyniosły 62% w grupie pembrolizumabu i chemioradioterapii oraz 61% w grupie placebo i chemioradioterapii, a odpowiadające im wskaźniki zgodności wynosiły 96% dla obu grup.

**Analizy w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) oraz funkcjonowania fizycznego, nie wykazały klinicznie istotnych różnic między pacjentkami leczonymi pembrolizumabem i chemioradioterapią w porównaniu z placebo i chemioradioterapią.** W obu analizowanych grupach odnotowano podobne odsetki pacjentek, u których wyniki kwestionariusza były lepsze lub stabilne (w odniesieniu do początku badania) w zakresie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) (76% w porównaniu z 75%) oraz funkcjonowania fizycznego (76% w porównaniu z 76%).

Bezpieczeństwo leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii u pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w populacji *as-treated* (1 RCT, N=1058)

Wyniki 2. analizy pośredniej wskazały, że leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią nie różniło się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioradioterapii pod względem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia nasilenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia dowolnego stopnia i związanych z leczeniem, występujących zarówno w grupie leczonych pembrolizumabem z chemioradioterapią jak i samą chemioradioterapią należały: anemia, nudności i biegunka.

Z kolei do najczęstszych zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia należały: anemia, zmniejszenie liczby białych krwinek i zmniejszenie liczby neutrofili. Nie odnotowano istotnej różnicy między grupą z pembrolizumabem i chemioradioterapią a grupą z samą chemioradioterapią w zakresie większości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia czy związanych z leczeniem, które wystąpiły u  $\geq 20\%$  w którejkolwiek z analizowanych grup.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych potencjalnie o podłożu immunologicznym (imAE) odnotowano u 39,0% (206 z 528) pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią oraz u 17,0% (90 z 530) pacjentek otrzymujących samą chemioradioterapię. Różnica między dwiema analizowanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia dowolnego imAE była istotna statystycznie (RR=2,30; 95%CI: 1,85; 2,85;  $p<0,001$ ).

Wyniki 2. analizy pośredniej wskazały, że leczenie pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z **istotnie statystycznie większym ryzykiem** wystąpienia:

- jakichkolwiek TEAE 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,12; 95%CI: 1,04; 1,20;  $p=0,002$ ),
- ciężkich TRAE (RR=1,44; 1,09; 1,90;  $p=0,010$ ),
- TRAE prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z leków (RR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,91;  $p=0,011$ ),
- jakichkolwiek TRAE 3.-5. stopnia nasilenia (RR=1,13; 95%CI: 1,03; 1,23;  $p=0,008$ ),
- jakichkolwiek imAE dowolnego stopnia nasilenia (RR=2,30; 95%CI: 1,85; 2,85;  $p<0,001$ ),
- jakichkolwiek imAE 3.-5. stopnia nasilenia (RR=3,85; 95%CI: 1,56; 8,22;  $p=0,003$ ),
- leukopenii dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,32; 95%CI: 1,05; 1,67;  $p=0,019$ ),
- leukopenii dowolnego stopnia nasilenia związanej z leczeniem (RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74;  $p=0,012$ ),
- niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=3,29; 95%CI: 2,31; 4,68;  $p<0,001$ ),
- niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia związanej z leczeniem (RR=3,75; 95%CI: 2,55; 5,50;  $p<0,001$ ),
- niedoczynności tarczycy o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia (RR=3,32; 95%CI: 2,33; 4,72;  $p<0,001$ ),
- nadczynności tarczycy dowolnego stopnia nasilenia o podłożu immunologicznym (RR=4,28; 95%CI: 2,47; 7,42;  $p<0,001$ ),
- zwiększonego poziomu aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia (RR=1,33; 95%CI: 1,03; 1,71;  $p=0,027$ ),
- zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,50; 95%CI: 1,14; 1,97;  $p=0,004$ ),
- zwiększonego poziomu aminotransferazy asparaginianowej 3.-5. stopnia nasilenia (RR=3,68; 95%CI: 1,03; 13,12;  $p=0,044$ ).

Jak wskazują autorzy badania, profil bezpieczeństwa w grupie pacjentek z pembrolizumabem i chemioradioterapią był zgodny z oczekiwaniami jakie przyjęto na podstawie profili

bezpieczeństwa obserwowanych wcześniej dla poszczególnych komponentów leczenia. W grupie pembrolizumab-chemioradioterapia nie pojawiły się żadne nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa. Terapia z zastosowaniem pembrolizumabu nie pogorszyła znanych toksycznych skutków związanych z chemioradioterapią, nie zaburzyła też ekspozycji na cisplatynę ani nie opóźniła podawania radioterapii. Zgodnie z oczekiwaniami, w grupie pembrolizumab-chemioradioterapia zaobserwowano wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym niż w grupie placebo-chemioradioterapia; jednak chemioradioterapia nie nasiliła tych zdarzeń.

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych, w których przedstawiono wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem skojarzonym początkowo z chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA.

W toku przeglądu badań wtórnych zidentyfikowano cztery publikacje: Farajimakin 2024, Schmidt 2022, Zhang 2024 i Zhao 2024, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy, ale obejmowały badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Przeglądy Schmidt 2022 i Zhang 2024 obejmowały badanie II fazy pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (Duska 2020; badanie to również nie spełniło kryteriów włączenia do analizy, jednak zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki dotyczące stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią). W przeglądzie Zhang 2024 nie odniesiono się bezpośrednio do wyników badania II fazy Duska 2020, jak i do samego leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w analizowanej populacji chorych. Z kolei w przeglądzie Schmidt 2022 przytoczono wspomniane badanie, odwołując się wyłącznie do wniosków z niego płynących. Badanie Duska 2020 również nie spełniło kryteriów włączenia do analizy, jednak zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki dotyczące stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią (CRT). Podsumowanie wyników z tego badania przedstawiono w kolejnym podrozdziale (6.3.2).

Badanie wtórne Schmidt 2022 dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii stosowanych w leczeniu raka szyjki macicy, w tym również monoterapii pembrolizumabem stosowanej równocześnie z chemioradioterapią (CRT) lub po niej. Autorzy przeglądu podkreślili, że rozważając zastosowanie immunoterapii w terapii pierwszego rzutu, ważne jest, aby ocenić ich bezpieczeństwo i skuteczność w połączeniu z CRT. Duska i in. przeprowadzili badanie RCT fazy II, w celu oceny bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego równocześnie z RCT vs. po CRT u 52 pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy (Duska 2020). We wstępnym, dostępnym na tamten moment raporcie do badania, wykazano ogólnie podobny i akceptowalny profil bezpieczeństwa, niezależnie od tego czy CRT będzie stosowane równocześnie czy przed podaniem pembrolizumabu. Badanie było na tamten moment w toku, w związku z tym oczekiwano obserwacji długoterminowej w zakresie bezpieczeństwa. Opis i wyniki omawianego badania II fazy przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Przegląd Zhang 2024 dotyczył skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu zaawansowanego lub nawracającego raka szyjki macicy i obejmował 10 RCT, w tym 6 dotyczących monoterapii pembrolizumabem. Wyniki przeglądu zostały przedstawione łącznie dla wszystkich badań pembrolizumabu, w tym w monoterapii (również dla pembrolizumabu skojarzonego z CRT, na podstawie badania Duska 2020), niezależnie od tego czy dotyczyły zaawansowanego czy nawracającego raka szyjki macicy.

Przegląd Zhao 2024 miał na celu podsumowanie wyników badań klinicznych, w których oceniano skojarzenie inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICI) z jednocześnie stosowaną chemioradioterapią (CCRT) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 badania ICIs, tym dwa pembrolizumabu (KEYNOTE-A18 i Duska 2020) i jedno durwalumabu. Wyniki trzech badań, o ile było to możliwe, metaanalizowano w zakresie analizowanych I- i II- rzędowych punktów końcowych (odpowiednio ORR, PFS, OS oraz zdarzenia niepożądane), przy czym w badaniu II fazy Duska 2020 raportowano wyłącznie wyniki dotyczące bezpieczeństwa. W opracowaniu Zhao 2024 odnoszono się do wyników z pojedynczych badań, które następnie metaanalizowano. Wyniki badania KEYNOTE-A18 zostały przedstawione w niniejszej analizie klinicznej. Wyniki badania Duska 2020, mimo niespełnienia kryteriów włączenia do analizy przedstawiono w kolejnym podrozdziale (6.3.2). Wyniki z przeglądu Zhao 2024 wskazały, że **chemioradioterapia stosowana jednocześnie z inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego jest skuteczna i bezpieczna w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy. Dodanie ICIs do chemioradioterapii poprawiło wskaźniki PFS i OS u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.** Autorzy pracy podkreślają, że zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym powinny być ściśle monitorowane i leczone w odpowiednim czasie.

Celem przeglądu Farajimakin 2024 było dostarczenie lekarzom i badaczom krytycznej oceny aktualnego stanu immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych, co pozwoliłoby na podejmowanie decyzji klinicznych i wyznaczenie kierunków przyszłych badań w tej szybko rozwijającej się dziedzinie. Przegląd obejmował 17 badań, w tym jedno badanie pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy: KEYNOTE-A18. W opracowaniu, w zakresie analizowanego leczenia, odwołano się wyłącznie do zdania, że **pembrolizumab z chemioradioterapią zwiększa PFS wśród nowozdiagnozowanych pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy wysokiego ryzyka.** Warto nadmienić, że badanie wtórne Farajimakin 2024 nie stanowi artykułu transparentnego w zakresie autorów pracy tj. treść sugeruje, że było kilku autorów, jednak w artykule podane jest nazwisko wyłącznie jednej osoby, co może wpływać na wiarygodność wykonanego przeglądu.

### 6.3.2 Badanie II fazy

W toku przeglądu systematycznego badań pembrolizumabu skojarzonego początkowo z chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy zidentyfikowano randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II, opisane w publikacji Duska 2020 (wyniki przedłużonej obserwacji przedstawiono także w abstrakcie konferencyjnym Duska 2023). Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do analizy, jednak zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki dotyczące stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią (CRT). Powodem nie włączenia badania do analizy był przede wszystkim fakt, że do badania włączano pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu

IB-IVA wg klasyfikacji FIGO z 2009 r. bez oddzielnych wyników dla populacji w stopniu III-IVA (wskazanie rejestracyjne i refundacyjne odnosi się do klasyfikacji FIGO z 2014 roku) oraz to, że schemat leczenia w badaniu Duska 2020 obejmował pembrolizumab w dawce 200 mg podawany po CRT lub równocześnie z CRT (zgodnie z PICO niniejszej analizy pembrolizumab należy podawać początkowo razem z CRT, a następnie w monoterapii).

Badanie Duska 2020 stanowiło randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy II, przeprowadzone w 8 ośrodkach, które miało na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu z chemioradioterapią (CRT). Do badania włączano dorosłe pacjentki z potwierdzonym histologicznie inwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym, gruczolakorakiem lub rakiem gruczolowo-płaskonabłonkowym szyjki macicy (stadia IB-IVA wg klasyfikacji FIGO z 2009 r.). Do badania nie kwalifikowano pacjentek, u których stwierdzono przerzuty odległe na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) lub tomografii komputerowej.

Pacjentki w wyniku randomizacji 1:1 zostały przydzielone do jednego z dwóch ramion badania: pembrolizumab podawany po CRT lub pembrolizumab podawany równocześnie z CRT. Chemioterapię stanowiła cisplatyna podawana co tydzień w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> (maksymalna dawka 70 mg) przez łącznie 5 do 6 tygodni. Plan radioterapii obejmował radioterapię zewnętrzną z radioterapią z modulacją intensywności (IMRT) lub terapią łukową z modulacją objętościową i brachyterapię sterowaną obrazowo z trójwymiarowym planowaniem leczenia. Pembrolizumab w dawce 200 mg podawano w 30-minutowej infuzji dożylniej co 3 tygodnie przez 3 infuzje. W ramieniu 2. badania pembrolizumab podawano przed jakąkolwiek CRT danego dnia, najlepiej tego samego dnia, co infuzję cisplatyny. W ramieniu 1. infuzję pembrolizumabu rozpoczęto w tygodniu 9. (najlepiej 1. tydzień po zakończeniu CRT).

#### Wyniki na podstawie publikacji Duska 2020

Wyniki wstępnej analizy badania (data odcięcia: kwiecień 2019 r.) obejmowały 52 pacjentki, które poddane zostały ocenie bezpieczeństwa zarówno krótkoterminowej jak i przedłużonej tj. co najmniej 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia. Mediana czasu obserwacji w momencie publikacji danych dotyczących bezpieczeństwa wynosiła łącznie 4,8 miesiąca: 9,2 miesiąca w ramieniu pembrolizumab po CRT (N=24) i 4,6 miesiąca w ramieniu pembrolizumab równocześnie z CRT (N=28).

Wyniki badania wskazały, że toksyczność związana z leczeniem stopnia 2. lub wyższego wystąpiła u 88% pacjentek. U jedenastu (21,2%) pacjentek wystąpiło co najmniej 1 AE 4. stopnia nasilenia, a u kolejnych 23 (44,2%) wystąpiło co najmniej 1 AE 3. stopnia. Nie zgłoszono żadnych AE 5. stopnia. Biegunka stopnia 1. lub wyższego została zgłoszona u 34 pacjentek (65%; 50% z nich miało 1. stopień), nie odnotowano różnic między oba ramionami leczenia (63% w ramieniu 1. w porównaniu z 68% w ramieniu 2.). U dwóch pacjentek przeprowadzono 3 DLT (występowanie toksyczności ograniczającej dawkę zdefiniowane w protokole; ang. *dose-limiting toxicity*). Większość pacjentek ukończyła leczenie cisplatyną (100% w ramieniu 1. w porównaniu z 82% w ramieniu 2.); 83% pacjentek w obu ramionach ukończyło leczenie pembrolizumabem. Wstępne wyniki analizowanego badania **potwierdzają bezpieczeństwo i wykonalność jednoczesnego lub sekwencyjnego dodawania pembrolizumabu do CRT miednicy.**

#### Wyniki na podstawie abstraktu konferencyjnego Duska 2023

Wyniki przedstawione w abstrakcie konferencyjnym, opublikowanym w 2023 r., obejmowały 94 pacjentki (N=48 w ramieniu pembrolizumab po CRT i N=46 w ramieniu pembrolizumab

równocześnie z CRT). Nie odnotowano DLT w ramieniu 1. badania. W 2. ramieniu DLT wystąpiły u 4 pacjentek (nudności/wymioty stopnia 3., biegunka stopnia 3., wysypka stopnia 3., podwyższone LFT stopnia 3.). Odpowiedź zgodnie z protokołem w 3-miesięcznym badaniu PET/CT można było ocenić u 89 pacjentek. W ramieniu 1. wystąpiło 20 (43%) CR, 20 (43%) PR i 6 (15%) PD. W ramieniu 2. wystąpiło 19 (44%) CR, 23 (54%) PR i 1 (2%) PD.

Wyniki badania **potwierdzają bezpieczeństwo i wykonalność dodawania pembrolizumabu do CRT miednicy jednocześnie lub sekwencyjnie**. Badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania odpowiedzi na leczenie między dwoma ramionami, stąd też dane na podstawie badania obejmującego stosunkową niską liczbę pacjentów nie prowadzą do żadnych wniosków w tym zakresie.

### 6.3.3 Badanie RWE

W wyniku przeglądu systematycznego badań pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA zidentyfikowano retrospektywne badanie kohortowe rzeczywistej praktyki klinicznej: Wang 2024. Badanie Wang 2024 obejmowało 152 pacjentki z rakiem szyjki macicy, które zdiagnozowane zostały według klasyfikacji FIGO 2009 w stopniu IB2-IVA i przyjęte do szpitala uniwersyteckiego w Zhengzhou (Chiny) w okresie od czerwca 2020 do czerwca 2022 roku. Z racji tego, że badanie Wang 2024 obejmowało szerszą niż wnioskowana populację pacjentek z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2-IVA (bez oddzielnych wyników dla populacji w stopniu III-IVA, do badania kwalifikowano także pacjentki ze stanem sprawności ECOG 0-2), fakt, że stopnie zaawansowania nowotworu opierały się o klasyfikację FIGO z 2009 roku (wskazanie rejestracyjne i refundacyjne odnosi się do klasyfikacji FIGO z 2014 roku) oraz to, że badanie obejmowało wyłącznie populację azjatycką, nie spełniło ono kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski pochodzące z badania rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią wśród pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy.

Do badania Wang 2024 kwalifikowano pacjentki w wieku 18-75 lat z rozpoznaniem raka szyjki macicy (płaskonabłonkowego lub gruczolakoraka) w stopniu IB2-IVA wg FIGO 2009, bez istotnej operacji czy chemioterapii w wywiadzie, ze stanem sprawności wg ECOG 0-2. Z badania wykluczano pacjentki w stadium IB2-IIB według FIGO 2009 bez z zajętych węzłów chłonnych. Badanie obejmowało łącznie 152 pacjentki spełniające kryteria włączenia. W grupie obserwacyjnej (ang. *observation group*) pacjentki stosowały pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią (N=70), z kolei w grupie kontrolnej (ang. *control group*) samą chemioradioterapię (N=82). Pacjentki w stopniu III-IVA wg klasyfikacji FIGO z 2009 roku stanowiły 87,5% populacji (n=133/152).

Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 25,0 miesięcy (zakres: 20,0; 30,0). Wyniki badania wskazały, że leczenie skojarzone pembrolizumabem z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie statycznie wyższym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie (92,9% vs. 81,7%;  $p=0,043$ ), dłuższą medianą PFS (nie osiągnięto vs. 21,0 mies.;  $p<0,001$ ) oraz większym ryzykiem wystąpienia leukopenii ( $p=0,004$ ) i zmęczenia ( $p<0,001$ ). Dodanie inhibitora PD-1 do chemioradioterapii wykazało korzystną tendencję w zakresie przeżycia całkowitego, jednak bez wyniku istotnego statystycznie (mediana nie została osiągnięta w obu analizowanych grupach;  $p=0,075$ ).

## 7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioradioterapią w I linii leczenia pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania samej chemioradioterapii. Jak wskazują wyniki badania KEYNOTE-A18 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią powoduje redukcję ryzyka zgonu o 43% oraz ryzyka progresji choroby lub zgonu o 43%. Dodanie pembrolizumabu do chemioradioterapii skutkowało także statystycznie istotnym zwiększeniem odsetka pacjentek z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Profil bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią był możliwy do kontrolowania. Podczas stosowania leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leukopenią, niedoczynnością tarczycy, nadczynnością tarczycy, zapaleniem tarczycy czy zwiększonym poziomem aminotransferazy asparaginianowej lub alaninowej było większe względem leczenia samą chemioradioterapią. Pembrolizumab ze względu na mechanizm działania powodował także większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym wspomnianych wyżej niedoczynności, nadczynności czy zapalenia tarczycy. Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią nie różniła się istotnie statystycznie względem stosowania samej chemioradioterapii w zakresie częstości występowania większości raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Leczenie pembrolizumabem z chemioradioterapią w porównaniu do samej chemioradioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3.-5. stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia którymkolwiek z komponentów leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Biorąc pod uwagę obecną sytuację refundacyjną w Polsce, istnieją niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA. Pembrolizumab w leczeniu raka szyjki macicy jest pierwszą innowacyjną terapią, która jest inicjowana z intencją całkowitego wyleczenia tego nowotworu. Dodanie pembrolizumabu do obecnego standardu terapeutycznego, tj. chemioradioterapii istotnie zwiększyłoby szanse pacjentek na poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, a w części przypadków - na całkowite wyleczenie.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Medline (PubMed) na dzień 20.11.2024.

|     |                                                                    |           |
|-----|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.  | „Uterine Cervical Neoplasms” [MeSH Terms]                          | 89 108    |
| 2.  | cervical [tw]                                                      | 316 924   |
| 3.  | cervix [tw]                                                        | 75 318    |
| 4.  | #2 OR #3                                                           | 339 630   |
| 5.  | cancer* [tw]                                                       | 2 448 954 |
| 6.  | neoplasm* [tw]                                                     | 3 443 202 |
| 7.  | carcinoma* [tw]                                                    | 1 067 610 |
| 8.  | #5 OR #6 OR #7                                                     | 4 326 242 |
| 9.  | #4 AND #8                                                          | 159 640   |
| 10. | #1 OR #9                                                           | 159 640   |
| 11. | “pembrolizumab” [Supplementary Concept]                            | 4 585     |
| 12. | pembrolizumab [tw]                                                 | 11 011    |
| 13. | Keytruda [tw]                                                      | 177       |
| 14. | lambrolizumab [tw]                                                 | 23        |
| 15. | “MK-3475” [tw]                                                     | 61        |
| 16. | “MK 3475” [tw]                                                     | 61        |
| 17. | “MK3475” [tw]                                                      | 53        |
| 18. | “SCH-900475” [tw]                                                  | 2         |
| 19. | “SCH 900475” [tw]                                                  | 2         |
| 20. | “SCH900475” [tw]                                                   | 0         |
| 21. | #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 11 049    |
| 22. | #10 AND #21                                                        | 221       |

Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Embase na dzień 20.11.2024.

|     |                        |           |
|-----|------------------------|-----------|
| 1.  | ‘Cervical Cancer’/exp  | 151 876   |
| 2.  | cervical:ab,kw,ti      | 374 832   |
| 3.  | cervix:ab,kw,ti        | 71 557    |
| 4.  | #2 OR #3               | 412 672   |
| 5.  | ‘cancer’:ab,kw,ti      | 3 536 358 |
| 6.  | ‘neoplasm’:ab,kw,ti    | 381 883   |
| 7.  | ‘carcinoma’:ab,kw,ti   | 1 134 056 |
| 8.  | #5 OR #6 OR #7         | 4 309 847 |
| 9.  | #4 AND #8              | 171 755   |
| 10. | #1 OR #9               | 206 972   |
| 11. | ‘pembrolizumab’/exp    | 45 648    |
| 12. | pembrolizumab:ab,kw,ti | 23 334    |

|     |                                                                    |        |
|-----|--------------------------------------------------------------------|--------|
| 13. | Keytruda:ab,kw,ti                                                  | 381    |
| 14. | lambrolizumab:ab,kw,ti                                             | 36     |
| 15. | 'MK-3475':ab,kw,ti                                                 | 278    |
| 16. | 'MK 3475':ab,kw,ti                                                 | 278    |
| 17. | 'MK3475':ab,kw,ti                                                  | 294    |
| 18. | 'SCH-900475':ab,kw,ti                                              | 1      |
| 19. | 'SCH 900475':ab,kw,ti                                              | 1      |
| 20. | 'SCH900475':ab,kw,ti                                               | 0      |
| 21. | #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 47 393 |
| 22. | #10 AND #21                                                        | 1431   |
| 23. | #10 AND #21 AND [embase]/lim                                       | 1418   |

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Cochrane na dzień 20.11.2024.

|     |                                                                 |         |
|-----|-----------------------------------------------------------------|---------|
| 1.  | MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees | 3537    |
| 2.  | (cervical):ti,ab,kw                                             | 27 911  |
| 3.  | (cervix):ti,ab,kw                                               | 9872    |
| 4.  | #2 OR #3                                                        | 30 655  |
| 5.  | (cancer):ti,ab,kw                                               | 214 936 |
| 6.  | (neoplasm):ti,ab,kw                                             | 38 496  |
| 7.  | (carcinoma):ti,ab,kw                                            | 52 885  |
| 8.  | #5 OR #6 OR #7                                                  | 238 173 |
| 9.  | #4 AND #8                                                       | 8387    |
| 10. | #1 OR #9                                                        | 8851    |
| 11. | (pembrolizumab):ti,ab,kw                                        | 3681    |
| 12. | (Keytruda):ti,ab,kw                                             | 240     |
| 13. | (lambrolizumab):ti,ab,kw                                        | 2       |
| 14. | (MK-3475):ti,ab,kw                                              | 412     |
| 15. | (MK 3475):ti,ab,kw                                              | 412     |
| 16. | (MK3475):ti,ab,kw                                               | 14      |
| 17. | (SCH-900475):ti,ab,kw                                           | 2       |
| 18. | (SCH 900475):ti,ab,kw                                           | 2       |
| 19. | (SCH900475):ti,ab,kw                                            | 10      |
| 20. | #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19     | 3704    |
| 21. | #10 AND #20                                                     | 92      |

## 8.2 Skala AMSTAR

Tab. 31. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kod badania                                   | Kod badania |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b><br>Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.<br><i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej</i> | Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy |             |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kod badania | Kod badania |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| <i>badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |             |
| <b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b><br>Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.<br><i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |             |
| <b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b><br>Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.<br><i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i> |             |             |
| <b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b><br>Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.<br><i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni स्प्रे- cyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i>                                                                       |             |             |
| <b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b><br><i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |             |             |
| <b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b><br>Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).<br><i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |             |
| <b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b><br><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |             |
| <b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |             |             |

| Pytanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Kod badania       | Kod badania       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                   |
| <p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>                                                 |                   |                   |
| <p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p> |                   |                   |
| <p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>                                                                                                                                                                                                                              |                   |                   |
| <b>Podsumowanie wyników</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | liczba punktów/11 | liczba punktów/11 |
| <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>                                                                 |                   |                   |

## 8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

| Bada-<br>nie | Randomi-<br>zacja | Ukrycie<br>kodu ran-<br>domizacji | Zaślepie-<br>nie bada-<br>czy i pa-<br>cjentów | Zaślepiecie<br>oceny<br>efektów | Niekom-<br>pletne dane<br>zaadreso-<br>wane | Selektywne<br>raportowa-<br>nie | Inne źró-<br>dła błę-<br>dów |
|--------------|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
|              |                   |                                   |                                                |                                 |                                             |                                 |                              |
|              |                   |                                   |                                                |                                 |                                             |                                 |                              |

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selekttywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

## 8.4 Kryteria Cook’a

Tab. 33. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997)

| Kryteria Cook’a                                                                                                            | Tak/Nie |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze:                                                                                             |         |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:                                                                        |         |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:                                                     |         |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:                                                     |         |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:                                                                          |         |
| Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) |         |

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do analizy.

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

| Kod badania      | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Powód odrzucenia                                                                                                                                                                                         |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balan 2024       | Balan L, Cimpean AM, Nandarge PS et al. Clinical Outcomes and Molecular Predictors of Pembrolizumab (Keytruda) as a PD-1 Immune Checkpoint Inhibitor in Advanced and Metastatic cervical cancer: A systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biomedicines</i> 2024;12(5).                                    | Nieadekwatna populacja (nowotwór nawracający i przerzutowy)                                                                                                                                              |
| Brahmer 2024     | Brahmer JR, Long GV, Hamid O et al. Safety profile of pembrolizumab monotherapy based on an aggregate safety evaluation of 8937 patients. <i>European Journal of Cancer</i> 199 2024;113530.                                                                                                               | Brak badań i wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                                                             |
| Chen 2024        | Chen W, Zhang N, He Z et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors on low PD-L1 cervical cancer: A meta-analysis.                                                                                                                                                                                   | Brak wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                                                                     |
| de Felice 2020   | De Felice F, Giudice E, Bolomini G et al. Pembrolizumab for advanced cervical cancer: safety and efficacy. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> 2020; DOI: 10.1080/14737140.2021.1850279.                                                                                                            | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                                                                      |
| Farajimakin 2024 | Farajimakin O. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Gynecologic Cancers: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2024;16(7):e65638.                                                                                                                                                                  | Artykuł nietransparentny w zakresie autorów (nazwisko jednego autora, z kolei treść sugeruje kilku autorów), brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w stopniu III-IVA |
| Gu 2020          | Gu Y, Zhang H, Liu Z et al. Different patterns of treatment-related adverse events of programmed cell death-1 and its ligand-1 inhibitors in different cancer types: A meta-analysis and systemic review of clinical trials. <i>Asia-Pac J Clin Oncol</i> 2020;1-19. <i>Health Sci. Rep.</i> 2024;7:e2069. | Brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy                                                                                                                                |
| Horeweg 2021     | Horeweg N, Mittal P, Gradowska PL. Adjuvant systemic therapy after chemoradiation and brachytherapy for locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancers</i> 2021;13(8);DOI: 10.3390/cancers13081880.                                                                   | Wyniki wyłącznie dla adjuwantowej terapii po chemioradioterapii                                                                                                                                          |
| Kim 2023         | Kim JQ, Kim SI. Clinical trials for advanced or recurrent cervical cancer. <i>Annals of oncology</i> 2023;34: S1358.                                                                                                                                                                                       | Abstrakt konferencyjny                                                                                                                                                                                   |
| Liang 2024       | Liang KW, Chen LJ, Wang CH. Impact of programmed cell death protein 1 inhibitor therapy on the survival of patients with advanced or recurrent uterine cancers: a meta-analysis. <i>Front Immunol</i> 2024;15:1331994.                                                                                     | Brak wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                                                                     |
| Ling 2022        | Ling Sp, Ming LC, Dhaliwal JS et al. Role of Immunotherapy in the Treatment of Cancer: A systematic Review. <i>Cancers</i> 2022;14;21:DOI: 10.3390/cancers14215205.                                                                                                                                        | Brak wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                                                                     |
| Ma 2024          | Ma Z, Hu J, Wu F et al. Respiratory adverse effects in patients treated with immune checkpoint inhibitors in                                                                                                                                                                                               | Brak wyników dla nowozdiagnozowanego,                                                                                                                                                                    |

| Kod badania         | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                    | Powód odrzucenia                                                                                                                                          |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | combination with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Radiation Oncology</i> 2024; 9:134.                                                                                                                                                  | miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy                                                                                                               |
| Martinez-Canon 2024 | Martinez-Canon BA, Colombo I. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cervical and endometrial cancer. <i>Cancer Drug Resist</i> 2024;7:23.                                                                                                      | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                       |
| Peng 2022           | Peng H, He X, Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2022;101(9):941-951.                                                                                                | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                       |
| Qi 2022             | Qi L, Li N, Lin A. Efficacy and safety of pembrolizumab on cervical cancer: A systematic review and single-arm meta-analysis. <i>Front Oncol</i> 2022;12: 910486.                                                                                             | Brak wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                      |
| Schmidt 2022        | Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials. <i>Cancers</i> 2022;14, 441.                                                                                       | Brak wyników dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią (przytoczono badanie Duska 2020, odwołując się wyłącznie do wniosków z niego płynących) |
| Song 2022           | Song Z, Zou K, Zou L. Immune checkpoint blockade for locally advanced or recurrent/metastatic cervical cancer: An update on clinical data. <i>Front Oncol</i> 2022; 12:1045481.                                                                               | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                       |
| Steventon 2024      | Steventon L, Nicum S, Man K et al. systematic review of ethnic minority participation in randomized controlled trials of systemic therapies for gynecological cancers. <i>Gynecologic Oncology</i> 2024;184:178-89.                                           | Brak wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                      |
| Verhoeven 2021      | Verhoeven Y, Quatannens D, Trinh XB et al. Targeting the PD-1 axis with pembrolizumab for recurrent or metastatic cancer of the uterine cervix: A brief update. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2021;22(4):1-14.                           | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                       |
| Wang 2024           | Wang YZ, Wang JS, Du J et al. Clinical benefit analysis of PD-1 inhibitors in patients with advanced, recurrent or metastatic cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. <i>Frontiers in Immunology</i> 2024;15,DOI: 10.3389/fimmu.2024.1305810. | Brak wyników dla nowotworu miejscowo zdiagnozowanego                                                                                                      |
| Wilson 2024         | Wilson EM, Eskander RN, Binder PS. Recent Therapeutic Advances in Gynecologic Oncology: A Review. <i>Cancers</i> 2024, 16, 770. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2024;44:1,2390564.                                                               | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                       |
| Yang 2022           | Yang X, Ren H, Fu J. Combinations of radiotherapy with immunotherapy in cervical cancer. <i>Journal of Cancer</i> 2022;13 (5):1480-9.                                                                                                                         | Artykuł przeglądowy                                                                                                                                       |
| Yang 2024           | Yang J, Yu H, Zhang Y et al. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors for the therapy of cervical cancer with varying PD-L1 expression levels: a single-arm meta-analysis. <i>Front. Oncol</i> 2024;14:1454372.                                                   | Brak wyników dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią                                                                                         |
| Zhao 2024           | Zhao Z, Ruan J, Fang M et al. Efficacy and safety of chemoradiotherapy plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Front. Immunol.</i> 2024;15:1459693.                | Brak oddzielnych wyników dla pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w stopniu III-IVA                                                               |
| Zhang 2024a         | Zhang X, Yin WJ, Zhang AL et al. Meta-analysis of efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> 2024;44(1).                                                   | Nie odniesiono się bezpośrednio do wyników badania pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią, jak i do samego leczenia skojarzonego w              |

| Kod badania | Referencja                                                                                                                                                                                   | Powód odrzucenia                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|             |                                                                                                                                                                                              | analizowanej populacji chorych                                    |
| Zhang 2024b | Zhang X, Zhan Y, Zhou Y et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2024; 51(8): 186. | Brak wyników dla pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią |

## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

| Kod badania | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KEYNOTE-A18 | Lorusso D, Xiang, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet 2024; 403:1341-50.<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221945</a><br>Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2024; 404:1321-32. |

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

| Kod badania   | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                | Powód odrzucenia                                                                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duska 2017    | Duska LR, Showalter TN, Petroni GR et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer. Journal of clinical oncology 2017;35(15).                                                                                                 | Abstrakt konferencyjny; brak wyników (wyłącznie metodologia)                                      |
| Duska 2020    | Duska LR, Scalici JM, Temkin SM et al. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. Cancer 2020;126(22):4948-56.                                                                     | Nieadekwatna interwencja                                                                          |
| Duska 2020a   | Duska LR, Scalici JM, Petroni GR et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer: presentation of safety data. Gynecologic oncology 2020;159:10.                                                                              | Abstrakt konferencyjny do badania Duska 2020 (publikacja pełnotekstowa), nieadekwatna interwencja |
| Duska 2023    | Duska L, Romano K, Holman L et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer (005). Gynecologic oncology 2023;176:S5.                                                                                                          | Abstrakt konferencyjny, nieadekwatna interwencja                                                  |
| Lorusso 2020  | Lorusso D, Colombo N, Coleman R et al. ENGOT-CX11/GOG 3047/KEYNOTE-A18: a phase 3, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. International journal of gynecological cancer 2020;30:SUPPL 3:A71. | Abstrakt konferencyjny                                                                            |
| Lorusso 2020a | Lorusso D, Colombo N, Coleman RL et al. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: a phase III, randomized, doubleblind                                                                                                                                                                                      | Abstrakt konferencyjny; brak wyników (wyłącznie metodologia)                                      |

| Kod badania   | Referencja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Powód odrzucenia                                                                                                                                                             |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. <i>Journal of clinical oncology</i> 2020;38(15).                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                              |
| Lorusso 2020b | Lorusso D, Xiang Y, Colombo N et al. 254TiP ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: a phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. <i>Annals of oncology</i> 2020;31:S1341-2.                                                                          | Abstrakt konferencyjny; brak wyników (wyłącznie metodologia)                                                                                                                 |
| Lorusso 2021  | Lorusso D, Xiang Y, Colombo N et al. ENGOT-CX11/GOG 3047/keynote-a18: phase 3 randomized study of pembrolizumab + chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer. <i>International journal of gynecological cancer</i> 2021;31,SUPPL 1:A19-A20.                                                                        | Abstrakt konferencyjny; brak wyników (wyłącznie metodologia)                                                                                                                 |
| Lorusso 2023  | Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. LBA38 Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: a randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. <i>Annals of oncology</i> 2023;34:S1279-80.                                                                                | Abstrakt konferencyjny                                                                                                                                                       |
| Macchia 2024  | Macchia G, Cerrotta A, Christiaens M et al. A Phase 3 Study of Pembrolizumab (Pembro) + Concurrent Chemoradiotherapy (CCRT) for High-Risk Locally Advanced Cervical Cancer (LACC): Safety Findings. <i>International Journal of Radiation Oncology</i> 2024;abstract 3;S12.                                                              | Abstrakt konferencyjny, wyniki bezpieczeństwa uwzględnione w niniejszej AKL                                                                                                  |
| NCT02635360   | <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02635360">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02635360</a>                                                                                                                                                                                                                                  | Nieadekwatna interwencja                                                                                                                                                     |
| Salutari 2022 | Salutari V, Camarda F, Musacchio L et al. MITO CERV3-PHASE II STUDY ON CARBOPLATIN/PACITAXEL- PEMBROLIZUMAB IN NEOADJUVANT TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> 2022;32:A224-5.                                                                                           | Abstrakt konferencyjny, nieadekwatna interwencja                                                                                                                             |
| Xiang 2024    | Xiang Y, Hasegawa K, Zhu H et al. 230 A randomized, phase III, double-blind study of chemoradiotherapy with or without pembrolizumab in patients with high-risk, locally advanced, cervical cancer (KEYNOTE-A18/ENGOT-cx11/GOG-3047): results for patients enrolled in Asia. <i>ESMO open</i> 2024;9; DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103523. | Abstrakt konferencyjny, wyniki wyłącznie dla subpopulacji azjatyckiej                                                                                                        |
| Wang 2024     | Wang C, Liu L, Li X et al. PD-1 inhibitor plus concurrent chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer. <i>Future Oncol.</i> 2024;20(20):1415-1426.                                                                                                                                                                  | Badanie obejmujące inną niż wnioskowana populację tj. pacjentki z rakiem szyjki macicy w stopniu IB2-IVA wg FIGO 2009, ze stanem sprawności wg ECOG 0-2, populacja azjatycka |

## 8.9 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

### 8.9.1 Skala sprawności ECOG

| Stopień sprawności | Definicja                                                                                            |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0                  | sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności                    |
| 1                  | obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy                            |
| 2                  | zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia |
| 3                  | ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia              |
| 4                  | konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień                                          |
| 5                  | zgon                                                                                                 |

### 8.9.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 34), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 36).

Tab. 34. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

| Parametr            | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zmiany mierzalne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiany o wielkości <math>\geq 10</math> mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm),</li> <li>- pomiar suwmiarką <math>\geq 10</math> mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne)</li> <li>- węzły chłonne <math>\geq 15</math> mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <math>&lt; 5</math> mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej).</li> </ul> |
| Zmiany niemierzalne | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica <math>&lt; 10</math> mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią <math>\geq 10</math> mm ale <math>&lt; 15</math> mm),</li> <li>- zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalna choroba piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).</li> </ul>                                                                                                                  |

Tab. 35. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

| Odpowiedź na leczenie                                    | Zmiany docelowe                                                                                                                                                                                                                                                       | Zmiany niedocelowe                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia</li> <li>- wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <math>&lt; 10</math> mm</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego,</li> <li>- wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<math>&lt; 10</math> mm oś krótka)</li> </ul> |

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)                      | - $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumę średnic                                                                                                                                                                                                                                                                                | - nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i> ) | - nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | - utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy                                                                                                                                                                               |
| progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)                     | - $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu),<br>- oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$ , bezwzględny wzrost musi wynosić $\geq 5$ mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych | - pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych.<br>Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany. |
| Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)                           | - brak spełnienia kryteriów PR lub PD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | - nd                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Tab. 36. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

| Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej | Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej | Nowe zmiany    | Ogólna odpowiedź* |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------|-------------------|
| CR                                            | CR                                               | Brak           | CR                |
| CR                                            | Non-CR/non-PD                                    | Brak           | PR                |
| CR                                            | Nie oceniane                                     | Brak           | PR                |
| PR                                            | Non-CR/non-PD/nie oceniane                       | Brak           | PR                |
| SD                                            | Non-CR/non-PD/nie oceniane                       | Brak           | SD                |
| PD                                            | Jakakolwiek                                      | Występują/brak | PD                |
| Jakakolwiek                                   | PD                                               | Występują/brak | PD                |
| Jakakolwiek                                   | Jakakolwiek                                      | Występują      | PD                |

\* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędącej zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

### 8.9.3 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Poniżej zamieszczono polską wersję ogólną kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* EORTC QLQ-C30 (EORTC 1995).



AXSANA-Study

POLISH

Patient ID: PL - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

**EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)**

Date:

Jesteśmy zainteresowani niektórymi sprawami związanymi z Panem/ią i Pana/i zdrowiem. Prosimy o odpowiedź na wszystkie pytania, wybierając numer, który najbardziej odpowiada Panu/i. Nie ma odpowiedzi „prawidłowych” lub „nieprawidłowych”. Wszystkie udzielone informacje pozostaną ściśle poufne.

|                                                                                                                         | Wcale | Trochę | Znacznie | Bardzo |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|----------|--------|
| 1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki? | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 2. Czy <u>długi</u> spacer męczy Pana/ią?                                                                               | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 3. Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?                                                        | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?                                                     | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?                       | 1     | 2      | 3        | 4      |

**Czy w ostatnim tygodniu:**

|                                                                                    | Wcale | Trochę | Znacznie | Bardzo |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|----------|--------|
| 6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności? | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 7. Był/a Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 8. Odczuwał/a Pan/i duszności?                                                     | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 9. Miał/a Pan/i bóle?                                                              | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?                                                | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 11. Miał/a Pan/i trudności ze snem?                                                | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?                                                   | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?                                                 | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 14. Odczuwał/a Pan/i nudności?                                                     | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 15. Wymiotował/a Pan/i?                                                            | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 16. Miewał/a Pan/i zaparcia?                                                       | 1     | 2      | 3        | 4      |

Proszę wypełnić następną stronę

POLISH

**Czy w ostatnim tygodniu:**

|                                                                                              | Wcale | Trochę | Znacznie | Bardzo |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|----------|--------|
| 17. Miewał/a Pan/i biegunkę?                                                                 | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 18. Był/a Pan/i zmęczony/a?                                                                  | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?                                         | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 20. Miał/a Pan/i trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji? | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 21. Czuł/a się Pan/i spięty/a?                                                               | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 22. Martwił/a się Pan/i?                                                                     | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 23. Czuł/a się Pan/i rozdrażniony/a?                                                         | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 24. Czuł/a się Pan/i przygnębiony/a?                                                         | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?                                                 | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócały Pana/i życie <u>rodzinne</u> ?                | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 27. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pana/i życiu <u>towarzyskim</u> ?       | 1     | 2      | 3        | 4      |
| 28. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?                           | 1     | 2      | 3        | 4      |

**Przy następnych pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 do 7, która najbardziej Pana/i dotyczy**29. Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?

1      2      3      4      5      6      7

bardzo zły

doskonały

30. Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1      2      3      4      5      6      7

bardzo zła

doskonała

## 8.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

| Wymaganie                                                                                                                                                                                                                           | Rozdział/Tabela                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| § 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 19.08.2024r.           |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera:                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| opis problemu zdrowotnego                                                                                                                                                                                                           | Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)                    |
| opis technologii opcjonalnych                                                                                                                                                                                                       | Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)                    |
| przegląd systematyczny badań pierwotnych                                                                                                                                                                                            | Rozdział 4.2                                                     |
| kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu                                                                                                                                                                                    | Rozdział 3.2                                                     |
| wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych                                                                                                                                                                                 | Rozdział 4.1                                                     |
| § 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku                                                                                                                                   | Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4                                          |
| zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.                                                                                                                                | Rozdział 4.2.1                                                   |
| § 4.3 Przegląd zawiera:                                                                                                                                                                                                             |                                                                  |
| porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi                                                                             | Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD) |
| wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4                                                                                                                                                    | Aneks 8.5, 8.7                                                   |
| opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych                                                                                                                                                                            | Aneks 8.1                                                        |
| opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu                                                                                                                                                                                | Rozdział 4.2                                                     |
| charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)                                                                                                                                                                       | Rozdział 4.2.1                                                   |
| zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej                                                                                     | Rozdział 4.3, 4.4                                                |
| informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)                                                                                                        | Rozdział 4.5                                                     |
| § 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.                              | -                                                                |

## Spis rycin

|                                                                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA). .....                                                                                            | 20 |
| Ryc. 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w badaniu KEYNOTE-A18 (EMA 2024)..... | 34 |
| Ryc. 3. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 w badaniu KEYNOTE-A18 (EMA 2024).....                   | 35 |
| Ryc. 4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data). .....                                                                                                         | 56 |

## Spis tabel

|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....                                                                                                                                                                                                                                | 11 |
| Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....                                                                                                                                                                                                               | 13 |
| Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). ....                                                                                                                               | 15 |
| Tab. 4. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu raka szyjki macicy. ....                                                                           | 22 |
| Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią w leczeniu raka szyjki macicy– cd. ....                                                                       | 22 |
| Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A18 włączonego do analizy. ....                                                                                                                                   | 24 |
| Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A18 włączonego do analizy. ....                                                                                                                      | 24 |
| Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania pierwotnego KEYNOTE-A18 zakwalifikowanego do analizy. ....                                                                                                                                                        | 25 |
| Tab. 9. Charakterystyka pacjentek z badania KEYNOTE-A18. ....                                                                                                                                                                                                                    | 27 |
| Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18 zakwalifikowanym do analizy (1. analiza pośrednia). ....                                                                                                                              | 28 |
| Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu klinicznym KEYNOTE-A18 zakwalifikowanym do analizy (2. analiza pośrednia). ....                                                                                                                              | 28 |
| Tab. 12. Charakterystyka pacjentek w rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014 z badania KEYNOTE-A18 (subpopulacja ITT)**. ....                                                                                                                                        | 29 |
| Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. ....                                                                                                                                                                                             | 30 |
| Tab. 14. Porównanie skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). .... | 33 |
| Tab. 15. Porównanie skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014: przeżycie całkowite (OS). ....                   | 35 |
| Tab. 16. Porównanie skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA wg FIGO 2014: odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST*. .... | 36 |
| Tab. 17. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u $\geq 20\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup* - wyniki 1. analizy pośredniej. ...                            | 40 |
| Tab. 18. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u $< 20\%$ w obu analizowanych grupach, a dla których ryzyko wystąpienia w                                         |    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| grupie z pembrolizumabem było równe lub wyższe niż 5% w porównaniu do grupy kontrolnej - wyniki 1. analizy pośredniej.....                                                                                                                                                                           | 42 |
| Tab. 19. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia u $\geq 20\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup* - wyniki 2. analizy pośredniej. ....                                               | 43 |
| Tab. 20. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem - wyniki 1. analizy pośredniej. ....                                                                                                     | 46 |
| Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem* u $\geq 20\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 1. analizy pośredniej. ....                                                        | 47 |
| Tab. 22. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem - wyniki 2. analizy pośredniej. ....                                                                                                     | 49 |
| Tab. 23. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem* u $\geq 20\%$ w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 2. analizy pośredniej. ....                                                        | 49 |
| Tab. 24. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym* u co najmniej 15 pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 1. analizy pośredniej.....                                       | 52 |
| Tab. 25. Porównanie bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z chemioradioterapią z samą chemioterapią: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym* u co najmniej 15 pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup - wyniki 2. analizy pośredniej. ....                                      | 53 |
| Tab. 26. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na listopad 2024, VigiBase 2024). ....                                                                                                                                        | 56 |
| Tab. 27. Skuteczność leczenia pembrolizumabem skojarzonym z chemioradioterapią w porównaniu z samą chemioradioterapią w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym, miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III-IVA na podstawie wyników 2. analizy pośredniej badania KEYNOTE-A18..... | 64 |
| Tab. 28. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Medline (PubMed) na dzień 20.11.2024.....                                                                                                                              | 72 |
| Tab. 29. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Embase na dzień 20.11.2024. ....                                                                                                                                       | 72 |
| Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu raka szyjki macicy w bazie Cochrane na dzień 20.11.2024. ....                                                                                                                                     | 73 |
| Tab. 31. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).....                                                                                                                                                                                                                                  | 73 |
| Tab. 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....                                                                                                                                                                                                                                        | 75 |
| Tab. 33. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).....                                                                                                                                                                                                                               | 77 |
| Tab. 34. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). ....                                                                                                                                                                                                             | 82 |
| Tab. 35. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).....                                                                                                                                                                                            | 82 |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tab. 36. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009)..... | 83 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Bibliografia

- AMSTAR** [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php); dostęp: 30.08.2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioradioterapią w leczeniu pacjentek z rakiem szyjki macicy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 30.08.2024.
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- ChPL Keytruda®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 19.11.2024]
- Duska 2020** Duska LR, Scalici JM, Temkin SM et al. Results of an early safety analysis of a study of the combination of pembrolizumab and pelvic chemoradiation in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 2020;126(22):4948-56.
- Duska 2023** Duska L, Romano K, Holman L et al. A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer (005). *Gynecologic oncology* 2023;176:S5.
- EORTC 1995** European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaires <https://qol.eortc.org/questionnaires/> [dostęp: 30.08.2024.]  
EORTC QLQ-C30 (Version 3) ([eubrest.com](http://eubrest.com)) [dostęp: 30.08.2024.]
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228-247.
- EMA 2024** [www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0145-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 18.11.2024]
- FAERS** January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 28.08.2024]  
August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018> [dostęp: 28.08.2024]  
January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 28.08.2024]  
April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 28.08.2024]

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | <p>July - September 2021   Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<br/> <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse</a> [dostęp: 28.08.2024]</p> <p>April - June 2022   Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)<br/> <a href="https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event">https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event</a> [dostęp: 28.08.2024]</p> |
| <b>Farajimakin 2024</b>         | Farajimakin O. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Gynecologic Cancers: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2024;16(7):e65638.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>FEARS data</b>               | <a href="https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis">https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis</a> [dostęp: 28.08.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Kruczała 2018</b>            | Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych - od RECIST 1.0 do iRECIST. <i>Medycyna Praktyczna</i> , 2018.<br><a href="https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist">https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist</a> [dostęp: 30.08.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Lorusso 2024a</b>            | Lorusso D, Xiang, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemo-radiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEY-NOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. <i>Lancet</i> 2024; 403:1341-50.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Lorusso 2024b</b>            | Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab or placebo with chemo-radiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/ GOG-3047/KEY-NOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2024; 404:1321-32.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>PRISMA</b>                   | 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. <i>PLoS Med</i> . 2009 Jul 21;6(7):e1000100.<br><a href="https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram">https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram</a> [dostęp: 30.08.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Rozporządzenie MZ 2021</b>   | Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Schmidt 2022</b>             | Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer—A Systematic Review of Clinical Trials. <i>Cancers</i> 2022;14, 441.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ustawa refundacyjna 2011</b> | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Wang 2024</b>                | Wang C, Liu L, Li X et al. PD-1 inhibitor plus concurrent chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer. <i>Future Oncol</i> . 2024;20(20):1415-1426.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>VigiBase 2024</b>            | <a href="https://www.vigiaccess.org/">https://www.vigiaccess.org/</a> [dostęp: 28.08.2024]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zhang 2024</b>               | Zhang X, Yin WJ, Zhang AL et al. Meta-analysis of efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced or recurrent cervical cancer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Zhao 2024**

Zhao Z, Ruan J, Fang M et al. Efficacy and safety of chemoradiotherapy plus immune checkpoint inhibitors for the treatment of locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 2024;15:1459693.