

Analiza Kliniczna

KEYTRUDA (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Analiza została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez firmę MSD Polska Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 2 lutego 2024 r.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	26
1 Cel opracowania.....	27
2 Metodyka	27
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	27
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	27
2.1.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	28
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	29
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	31
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa	32
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	32
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	32
2.5 Analiza statystyczna.....	32
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	46
5 Badania kliniczne (eksperymentalne).....	49
5.1 Opis metodyki włączonych badań	49
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	54
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji	54
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	58
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	62
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	68
5.4 Punkty końcowe	71
5.5 Heterogeniczność	76
5.6 Skuteczność kliniczna.....	77
5.6.1 Przeżycie całkowite	77
5.6.1.1 Wyniki w populacjach ogółem	77

5.6.1.2	Wyniki w podgrupach	78
5.6.2	Przeżycie bez progresji	79
5.6.2.1	Wyniki w populacjach ogółem	79
5.6.2.1	Wyniki w podgrupach	80
5.6.2.2	Porównanie z poprzednią linią leczenia	80
5.6.3	Odpowiedź na leczenie	81
5.6.3.1	Wyniki w populacjach ogółem	81
5.6.3.2	Metaanaliza	83
5.6.3.1	Wyniki w podgrupach	86
5.6.4	Jakość życia	92
5.6.4.1	Średnie zmiany wyników w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30	93
5.6.4.2	Poprawa, pogorszenie lub stabilizacja wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30....	97
5.6.4.3	Średnie zmiany wyników w kwestionariuszu EQ-5D-3L	98
5.7	Bezpieczeństwo	100
5.7.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	100
5.7.1.1	Wyniki w populacjach ogółem	100
5.7.1.2	Metaanaliza	108
5.7.2	Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	109
5.7.3	TRAEs prowadzące do przerwania leczenia	110
5.7.4	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem ..	111
6	Badania obserwacyjne	114
6.1	Opis metodyki włączonych badań	114
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	120
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	120
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	123
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	129
6.4	Skuteczność praktyczna	131
6.4.1	Odpowiedź na leczenie	133
6.4.2	Korzyść kliniczna	134
6.4.3	Przeżycie bez progresji	135
6.4.4	Przeżycie całkowite	136
6.4.5	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	138
6.5	Bezpieczeństwo	139

7	Pembrolizumab <i>versus</i> dostarlimab – porównanie pośrednie	140
7.1	Metodyka.....	140
7.2	Skuteczność	143
7.2.1	Przeżycie całkowite	143
7.2.2	Przeżycie bez progresji	146
7.2.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie	149
7.3	Bezpieczeństwo	149
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	152
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	156
10	Badania w toku	161
11	Wyniki	163
12	Dyskusja	178
13	Ograniczenia	186
14	Wnioski	193
15	Załączniki.....	195
15.1	Skale wykorzystane w analizie własnej.....	195
15.1.1	Skala NICE	195
15.1.2	Skala AMSTAR 2	195
15.2	Skale wykorzystane we włączonych badaniach	202
15.2.1	EORTC QLQ-C30.....	202
15.2.2	EQ-5D-3L.....	202
15.2.3	RECIST v1.1	203
15.2.4	iRECIST	204
15.2.5	irRECIST.....	205
15.2.6	imRECIST	206
15.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2	206
15.1	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	210
15.1	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	211
15.1	Doniesienia konferencyjne wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych, z przyczynami wykluczenia.....	214
15.2	Opublikowane przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej	215

15.1	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	216
15.2	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	219
15.3	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych...	220
15.3.1	Badania kliniczne (eksperymentalne).....	220
15.3.1.1	KEYNOTE-158.....	220
15.3.1.2	<i>Bellone 2022</i>	230
15.3.2	Badania obserwacyjne	237
15.3.2.1	<i>Bernard 2024</i>	237
15.3.2.2	<i>Bartl 2021</i>	240
15.3.2.3	ECHO.....	242
15.3.2.4	<i>Manning-Geist 2022</i>	245
15.3.2.5	<i>Toboni 2023</i>	248
15.1	Wyszukiwanie systematyczne badań oceniających dostarlimab	250
15.1.1	Strategia wyszukiwania badań oceniających dostarlimab.....	250
15.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w wyszukiwaniu oceniającym dostarlimab..	251
15.1.3	Wyniki wyszukiwania badań oceniających dostarlimab	252
15.1.4	Publikacje, które spełniły kryteria włączenia, przyjęte dla badań oceniających dostarlimab	255
15.1.5	Publikacje wykluczone w wyszukiwaniu dla dostarlimabu na etapie selekcji pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	256
15.1.6	Charakterystyka badania GARNET	257
	Wkład autorów w opracowanie analizy	265
	Spis Tabel	266
	Spis Wykresów	271
	Piśmiennictwo	272

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (z ang. <i>Adverse Event</i>)
aEC	Zaawansowany rak endometrium (z ang. <i>advanced Endometrial Cancer</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilów (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASaT	Populacja chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku (z ang. <i>All Subjects as Treated</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BOR	Najlepsza, uzyskana w badaniu, odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Best Overall Response</i>)
CAP	Amerykańskie Kolegium Patologów (z ang. <i>College of American Pathologists</i>)
CBR	Odsetek pacjentów, u których uzyskano korzyść kliniczną (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)
CCI	Indeks chorób współistniejących Charlson (z ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
CGP	Kompleksowe profilowanie genomowe (z ang. <i>Comprehensive Genomic Profiling</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLIA	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
CODEai™	<i>Comprehensive Oncology Data Explorer</i>
CPS	Łączny wynik pozytywny (z ang. <i>Combined Positive Score</i>), wskaźnik stosowany w ocenie ekspresji ligandu PD-L1 w tkance nowotworowej
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Complete Response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Antygen-4 cytotoksycznego limfocyta T (z ang. <i>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4</i>)
DCR	Odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
DGN	Dolna Granica Normy
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Deficient Mismatch Repair</i>)

DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DOSTAR	Dostarlimab
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (z ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EC	Rak endometrium (z ang. <i>Endometrial Cancer</i>)
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica database</i>
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (z ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPCAM	Cząsteczka adhezyjna komórek nabłonkowych (z ang. <i>EPithelial Cell Adhesion Molecule</i>)
EPO	Erytropoetyna
ESGO	Europejskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (z ang. <i>European Society of Gynaecological Oncology</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EU	Unia Europejska (z ang. <i>European Union</i>)
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GEO	<i>Gene Expression Omnibus</i>
GEP	Profil ekspresji genów (z ang. <i>Gene Expression Profiling</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GHS	Ogólna ocena stanu zdrowia (z ang. <i>Global Health Status</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (z ang. <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations</i>)
GTD	Ciążowa choroba trofoblastyczna (z ang. <i>Gestational Trophoblastic Disease</i>).
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HT	Hormonoterapia
HTA	Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
iCPD	Potwierdzona progresja choroby wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Confirmed Progressive Disease</i>)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

iCR	Całkowita odpowiedź na leczenie wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Complete Response</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
imAE	Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (z ang. <i>immune-mediated Adverse Event</i>)
imAEs	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (z ang. <i>immune-mediated Adverse Events</i>)
imRECIST	Zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi na immunoterapię (z ang. <i>immune-modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
INR	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IPD	Dane indywidualnych pacjentów (z ang. <i>Individual Patient Data</i>)
iPR	Częściowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Partial Response</i>)
IPTW	Ważenie odwrotnym prawdopodobieństwem leczenia (z ang. <i>Inverse Probability Treatment Weighting</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
irAE	Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (z ang. <i>immune-related Adverse Event</i>)
irAEs	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (z ang. <i>immune-related Adverse Events</i>)
IRC	Niezależna komisja oceniająca (z ang. <i>Independent Review Committee</i>)
iRECIST	<i>immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> , kryteria oceny odpowiedzi na immunoterapię
irRC	<i>immune-related Response Criteria</i> , kryteria oceny odpowiedzi na immunoterapię
irRECIST	<i>immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> , kryteria oceny odpowiedzi na immunoterapię
iSD	Choroba stabilna wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Stable Disease</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
iUPD	Niepotwierdzona progresja choroby wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Unconfirmed Progressive Disease</i>)
IVRS	Interaktywny system odpowiedzi – telefoniczny (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i>)
IWRS	Interaktywny system odpowiedzi – internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i>)
LVSI	Inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (z ang. <i>Lymphovascular Space Invasion</i>)
MAIC	Porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
mASaT	Zmodyfikowana populacja chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku (z ang. <i>modified All Subjects as Treated</i>)
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie (z ang. <i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MedDRA SOC	Klasyfikacja układów i narządów wg międzynarodowego słownika terminologii medycznej (z ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities System Organ Class</i>)
MLH1 HM	Hipermetylacja promotora genu <i>MLH1</i>
MLH1 MT	Mutacja w obrębie genu <i>MLH1</i>
MMR	System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych (z ang. <i>mismatch repair</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>microsatellite instability</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (z ang. <i>Microsatellite Instability-High</i>)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

MSK	Centrum Onkologii <i>Memorial Sloan Kettering</i>
MSK-IMPACT	<i>Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets</i>
MTHFR	Reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianowa
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Narodowy Instytut Nowotworów (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
nd.	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (z ang. <i>Next-Generation Sequencing</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NLR	Stosunek liczby neutrofilów do limfocytów (z ang. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy, w wyniku leczenia ocenianą interwencją zamiast komparatorem (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy, w wyniku leczenia ocenianą interwencją zamiast komparatorem (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem (z ang. <i>Objective Response Rate/Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 2 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 2</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (z ang. <i>MMR Proficient</i>)
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
POLE	Nowotwory z mutacją w obrębie genu <i>POLE</i> (syn. <i>POLE EDM/ POLE mut</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

PS	Przegląd systematyczny
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>)
PTT	Czas częściowej tromboplastyny (z ang. <i>Partial Thromboplastin Time</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
ROB	Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RT	Radioterapia
RTG	Badanie rentgenowskie
rwORR	Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie, oceniona w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>real-world best overall response to treatment</i>)
rwOS	Przeżycie całkowite, ocenione w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>real-world Overall Survival</i>)
rwPFS	Przeżycie bez progresji, ocenione w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>real-world Progression-Free Survival</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SGO	Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej (z ang. <i>Society of Gynecologic Oncology</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas Program</i>
TK	Tomografia komputerowa
TMB	Obciążenie nowotworu mutacjami, gęstość mutacji (z ang. <i>Tumor Mutational Burden</i>)
TRAE	Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Event</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTP	Czas do progresji (z ang. <i>Time To Progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi (z ang. <i>Time To Response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
WES	Sekwencjonowanie całego eksomu (z ang. <i>Whole Exome Sequencing</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Metodyka

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

systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączano badania kliniczne i obserwacyjne spełniające predefiniowane kryteria, według schematu PICOS, zdefiniowanego w oparciu o kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, z modyfikacjami umożliwiającymi uwzględnienie najlepszych dostępnych dowodów naukowych:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** Nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geq IIIB) rak endometrium (EC; *endometrial cancer*), niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, z obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR; ang. *mismatch repair deficient*) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H; ang. *microsatellite instability-high*); dopuszczono także badania przeprowadzone w szerszych populacjach, o ile wyodrębniono poszukiwaną podgrupę. Pozostałe kryteria: wiek 18 lat i powyżej, wcześniejsze leczenie chemioterapią dwulekową zawierającą platynę, stan sprawności 0-1 według skali ECOG; dopuszczono także badania przeprowadzone w szerszych populacjach, o ile wyodrębniono poszukiwaną podgrupę lub, w których zdecydowana większość chorych (>90%) spełniała te kryteria.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** Pembrolizumab (PEMBRO) stosowany w monoterapii, w schematach dawkowania zgodnych z aktualnymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego (ChPL); włączano również badania oceniające interwencję zdefiniowaną szerzej, jako immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego lub

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

leczenie anty-PD-1/PD-L1 w przypadku dostępności wyników dla podgrup leczonych pembrolizumabem.

- **Komparatory (C, z ang. Comparison):** Dostarlimab (DOSTAR) stosowany w monoterapii, zgodnie z aktualnymi zapisami ChPL.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie bez progresji (PFS), ocena odpowiedzi na leczenie, jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs), bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** Badania kliniczne (dowolnej fazy, w tym: eksperymentalne, pragmatyczne i postmarketingowe) – z randomizacją i grupą kontrolną, nierandomizowane z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej (jednoramienne), pojedyncze ramiona badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję; badania obserwacyjne – z grupą kontrolną i bez grup kontrolnych, pojedyncze kohorty badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania ocenianej interwencji z wybranym komparatorem bezpośrednio (brak badań z odpowiednią grupą kontrolną) lub pośrednio – przez wspólne ramię referencyjne, do przeglądu włączano także opublikowane (a w przypadku braku artykułów pełnotekstowych – również dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub innych) porównania pośrednie przeprowadzone dowolną metodą dopuszczoną w Wytycznych AOTMiT. Włączano badania opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, z możliwością uzupełnienia treści publikacji o dane z innych materiałów – doniesień konferencyjnych, dokumentów rejestracyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki włączonych badań, w języku angielskim lub polskim.

W przypadku badań obserwacyjnych dopuszczono włączenie publikacji niezawierających szczegółowej charakterystyki chorych i/lub dawkowania pembrolizumabu, przy założeniu, że leczenie pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym MSI-H/dMMR EC pembrolizumabem w monoterapii było generalnie prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju.

Przeprowadzono także przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających terapię pembrolizumabem w rozpatrywanym wskazaniu.

Ocenę bezpieczeństwa wnioskowanej terapii poszerzono o dane z komunikatów i analiz urzędów rejestracyjnych, baz *pharmacovigilance*, analiz post-marketingowych i analiz opartych na rejestrach pacjentów (o ile były dostępne).

W przypadku wystarczającego podobieństwa metodyki, populacji, interwencji i definicji punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego, przeprowadzono metaanalizę statystyczną wyników, w przypadku badań jednoramiennych – metaanalizę proporcji lub średnich.

Wyniki

W celu identyfikacji najlepszych dostępnych dowodów naukowych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabu) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne danych klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 14 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia, w których przedstawiono wyniki 2 badań

klinicznych (eksperymentalnych) bez grupy kontrolnej oraz 5 badań obserwacyjnych. Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, pozwalających na bezpośrednie porównanie pembrolizumabu z wybranym komparatorem (dostarlimab) lub na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne. Od Zleceniodawcy pozyskano niepublikowaną [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych do niniejszej analizy włączono 7 przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu u chorych z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H: *Aravantinou-Fatorou 2021, Dai 2022, Johnson 2023, Kok 2022, Maiorano 2022, Peng 2022, Tinker 2023*. Wśród badań włączonych przez autorów ocenianych opracowań dwie próby kliniczne spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy: badania KEYNOTE-158 oraz *Bellone 2022*. Wyniki analizowanych przeglądów wskazywały, że pembrolizumab stosowany jako ≥ 2 linia leczenia zaawansowanego raka endometrium stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, zapewniającą wysoką skuteczność leczenia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zdecydowanie większą korzyść kliniczną ze stosowania pembrolizumabu w monoterapii obserwowano u chorych z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR w porównaniu do chorych z nowotworem bez tej cechy molekularnej. Wyniki wyszukiwania w opublikowanych przeglądach potwierdzały trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej pembrolizumabu w populacji docelowej – u chorych z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR.

Badania kliniczne (eksperymentalne)

Odnaleziono dwa badania kliniczne (eksperymentalne), w których ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu, w monoterapii i odpowiednim schemacie dawkowania, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR: KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*. Oba badania były prospektywnymi, jednoramiennymi badaniami klinicznymi II fazy, przeprowadzonymi bez zaślepienia (podtyp IID). Badanie KEYNOTE-158 było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem typu „koszykowego” (ang. *basket trial*), w którym pembrolizumab był testowany w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Do analizy własnej włączono publikacje, w których opisano wyniki leczenia subpopulacji pacjentek z MSI-H/dMMR aEC (połączone podgrupy z kohort D i K lub wyłącznie z kohorty K). Próba *Bellone 2022* była niewielkim badaniem pilotażowym, przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku klinicznym w USA, w pojedynczej kohorcie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC po wcześniejszym leczeniu standardowym. Oba badania otrzymały wysokie oceny w skali NICE dla badań jednoramiennych – KEYNOTE-158 – 7 punktów, *Bellone 2022* – 6 punktów, na 8 możliwych.

Do obu badań kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym (nawrotowym lub przerzutowym, nieuleczalnym) MSI-H/dMMR EC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego, z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST, zachowaną sprawnością (ECOG 0 lub 1) i adekwatną czynnością istotnych narządów. Nie włączano pacjentek z mięsakami ani guzami pochodzenia mezenchymalnego, chorych leczonych uprzednio immunoterapią przeciwnowotworową lub z aktywnymi przerzutami

do ośrodkowego układu nerwowego; możliwość kwalifikacji do badania była także ograniczona w przypadku pacjentek z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi stanami wymagającymi konieczności stosowania immunosupresji, jak również chorych z określonymi zakażeniami.

W obu badaniach klinicznych włączonych do przeglądu ocenianą interwencją stanowiło leczenie pembrolizumabem w monoterapii, stosowanym w stałej dawce 200 mg, w dożylnych wlewach, w pierwszym dniu każdego, 3-tygodniowego cyklu. Leczenie pembrolizumabem mogło być kontynuowane do przyjęcia 35 dawek (cykli) terapii (około dwóch lat leczenia), z możliwością otrzymania kolejnego kursu leczenia, lub wystąpienia progresji nowotworu. Leczenie było także przerywane w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, innej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia, ciąży, nieprzebrzegania zaleceń i procedur protokołu badania lub zakończenia leczenia decyzją pacjentki lub badacza.

W poszczególnych analizach z badania KEYNOTE-158 opisano podgrupy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC liczące od 49 do 94 chorych, a w badaniu *Bellone 2022* – 24 pacjentki; łączna populacja przeprowadzonych metaanaliz liczyła 118 pacjentek. Mediana okresu obserwacji w analizie z badania KEYNOTE-158 z najpóźniejszą datą odcięcia wyniosła 54,5 mies., a w badaniu *Bellone 2022* – 25,8 mies. W obu włączonych badaniach klinicznych oceniono klinicznie istotne punkty końcowe: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo; w badaniu KEYNOTE-158 oceniono także jakość życia związaną ze zdrowiem. W obu omawianych badaniach analizy wyników przeprowadzono zgodnie z otrzymanym leczeniem (ang. *All Subjects as Treated*), w populacjach pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę

pembrolizumabu w ramach badania; w części analiz z badania KEYNOTE-158 analizy skuteczności wykonywano w populacji chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu i zostały włączone do badania ≥ 6 miesięcy lub ≥ 26 tygodni przed datą odcięcia danych.

Skuteczność kliniczna

Mediana **przeżycia całkowitego** w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu KEYNOTE-158 wyniosła, wg najbardziej aktualnej analizy (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), 65,4 miesiąca (95% CI: 29,5; NO), a w badaniu *Bellone 2022* – 40,0 (95% CI: 25,3; NO) miesięcy. Prawdopodobieństwa przeżycia roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na, odpowiednio, 70%, 64%, 59% i 59% w badaniu KEYNOTE-158; w badaniu *Bellone 2022* oceniono prawdopodobieństwo przeżycia roku – 91% oraz 3 lat – 56%.

Mediana **przeżycia bez progresji** w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu KEYNOTE-158 wyniosła, wg najbardziej aktualnej analizy (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), 13,1 (95% CI: 4,3; 25,7) miesiąca, a w badaniu *Bellone 2022* – 23,5 (95% CI: 10,7; NO) miesiąca. Prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji nowotworu roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na, odpowiednio, 50%, 41%, 37% oraz 37% w badaniu KEYNOTE-158; w badaniu *Bellone 2022* oceniono prawdopodobieństwo przeżycia roku – 66% oraz 3 lat – 46%. Ponadto, przeprowadzone na podstawie badania KEYNOTE-185 (podgrupa z kohorty K, analiza z datą odcięcia 05.10.2020 r.) porównanie mediany czasu

przeżycia do progresji lub wznowy w trakcie poprzedniej linii leczenia systemowego do mediany PFS tej samej grupy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC podczas leczenia pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K) wskazuje na dłuższe przeżycie bez zdarzenia podczas terapii pembrolizumabem, odpowiednio 13,1 (95% CI: 4,9; 25,7) vs 6,1 (95% CI: 4,9; 8,3) miesiąca, pomimo zastosowania ocenianej terapii w późniejszej linii leczenia.

Odsetek chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego, u których uzyskano **obiektywną odpowiedź na leczenie** wg kryteriów RECIST 1.1 wyniósł 50,0% (95% CI: 39,5%; 60,5%) w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i 58,3% (95% CI: 36,6%; 77,9%) w badaniu *Bellone 2022*. Odsetek pacjentek uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* (model *fixed*) wynosi 51,7% (95% CI: 42,5%; 60,8%).

Kontrolę choroby, zdefiniowaną jako uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby, jako najlepszej odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem, uzyskano u 68% i 83,3% pacjentek, odpowiednio w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022*. Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model *fixed*) wskazuje, że uzyskania kontroli choroby w wyniku zastosowania ocenianego leczenia w analizowanej populacji chorych można spodziewać się u 71,6% (95% CI: 62,9%; 79,5%) pacjentek.

Odpowiedź całkowitą we włączonych do przeglądu badaniach klinicznych odnotowano u, odpowiednio, 16% i 8,3% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022*.

Metaanaliza (model *fixed*) wskazuje, że uzyskania CR w wyniku zastosowania ocenianego leczenia we wnioskowanej populacji chorych można spodziewać się u 14,0% (95% CI: 8,1%; 21,1%) pacjentek.

W przypadku pozostałych kategorii **najlepszej odpowiedzi na leczenie** w ocenie wg RECIST 1.1, w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022* u, odpowiednio, 34% i 50% pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (metaanaliza, *fixed*: 37,1% [95% CI: 28,4%; 46,1%]), a u 18% i 25% – chorobę stabilną (metaanaliza, *fixed*: 19,1% [95% CI: 12,3%; 26,9%]). Natomiast, odpowiednio, 28% i 16,7% (metaanaliza, *fixed*: 25,1% [95% CI: 17,5%; 33,5%]) pacjentek wykazywało pierwotną oporność na oceniane leczenie (PD jako najlepsza odpowiedź).

U większości pacjentek leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158 – 75% (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020 r.) – obserwowano **zmniejszenie rozmiarów guza**. W tym samym badaniu klinicznym (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 05.10.2020 r.) u 63,1% chorych **guz uległ zmniejszeniu o co najmniej 30%**.

Mediana **czasu trwania odpowiedzi na leczenie**, oszacowana w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), wyniosła 63,2 miesiąca (zakres: 2,9; 63,2). Oszacowane w tej samej analizie prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej rok i 2 lata wyniosło odpowiednio 87% i 71%, a przez co najmniej 3 i 4 lata – 66%.

Mediana **czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie**, oceniona w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 15.10.2021 r.), wynosiła w dostępnych analizach 2,1 miesiąca (zakres: 1,3; 12,7).

Analizy podgrup przeprowadzone w badaniu KEYNOTE-158 wskazywały na porównywalne odsetki odpowiedzi i kontroli choroby w podgrupach wyróżnionych względem liczby wcześniejszych linii leczenia, przy nieco krótszej medianie czasu do uzyskania odpowiedzi i dłuższym czasie trwania odpowiedzi u chorych mniej przeleczonych. Ponadto wysokie odsetki odpowiedzi notowano niezależnie od rasy, natomiast chore w wieku ≥ 65 lat uzyskiwały odpowiedź nieco częściej niż młodsze chore (< 65 lat), niemniej wskaźnik ORR w obu podgrupach, odpowiednio 59,4% i 38,9%, pozostawał w zakresie 95% CI wokół oszacowania dla całej analizowanej subpopulacji. W badaniu *Bellone 2022* stwierdzono dłuższe OS i PFS oraz wyższy ORR i krótszy TTR u chorych z guzem typu „Lynch-like” (z somatycznymi mutacjami genów MMR), w porównaniu z podgrupą chorych z rakiem sporadycznym (z homozygotyczną metylacją promotora genu *MLH1*). Korzyść istotną klinicznie notowano jednak także w podgrupie z rakiem sporadycznym, wyniki wspomnianej analizy podgrup wskazują zatem na uzyskiwanie korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem u chorych z nowotworami powstałymi w wyniku obu analizowanych mechanizmów, przy szczególnie wysokiej skuteczności tej terapii u pacjentek z guzem typu somatycznymi mutacjami genów MMR (odpowiednio ORR – 100% vs 44%; DCR – 100% vs 78%). Jednocześnie należy mieć na uwadze, że niskie liczebności podgrup porównywanych w badaniu *Bellone 2022*, w szczególności bardzo niska liczba chorych z guzami typu „Lynch-like” (N = 6), istotnie ogranicza wiarygodność omówionych porównań.

W przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 05.10.2020 r.) ocenie **zmian w jakości życia** w całej analizowanej populacji pacjentek odnotowano poprawę średniej, ogólnej oceny jakości życia w skali GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 o 6,08 (95% CI: 0,71; 11,46) punktu

względem wartości wyjściowej do 9 tygodnia obserwacji. W podgrupach wyodrębnionych na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi średnia zmiana w skali GHS/QoL od wartości wyjściowej do 9 tygodnia obserwacji wyniosła 11,67 (95% CI: 5,33; 18,00) punktów, u pacjentek, u których uzyskano CR lub PR; 0,69 (95% CI: -8,46; 9,85) u chorych z StD oraz -2,08 (95% CI: -17,08; 12,91) u pacjentek z PD. W dłuższym okresie obserwacji, obejmującym czas od rozpoczęcia leczenia do 111 tygodnia, w całej analizowanej populacji widoczna była poprawa jakości życia w skali GHS/QoL – we wszystkich punktach czasowych obserwacji, z wyjątkiem 39. tygodnia. Ponadto, w całej analizowanej populacji chorych, po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem stabilizację lub poprawę jakości życia w skali GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uzyskało 64% pacjentek. Poprawę jakości życia o ≥ 10 punktów (o co najmniej dwukrotność minimalnej różnicy istotnej klinicznie) względem wartości wyjściowej odnotowano w przypadku 29% pacjentek, a u 36% wyniki samooceny pozostawały stabilne. Pogorszenie jakości życia w skali GHS/QoL obserwowano u 11% chorych. W zakresie skal funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30, w całej analizowanej populacji chorych średnie zmiany z 95% CI wskazywały na stabilizację jakości życia pacjentek do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, we wszystkich domenach, a u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie średnie oceny uległy poprawie w domenach funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania emocjonalnego i społecznego. W skalach objawowych i pozostałych pytaniach QLQ-C30, w których zmniejszenie liczby punktów oznacza złagodzenie dolegliwości, w całej analizowanej kohorcie odnotowano poprawę, do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, w zakresie bólu i bezsenności oraz stabilizację wyników w pozostałych domenach. W podgrupie pacjentek

z obiektywną odpowiedzią na leczenie średnie zmiany z 95% CI wskazywały na znaczące złagodzenie zmęczenia, bólu, bezsenności, utraty apetytu i zaparc oraz stabilizację w skalach nudności i wymiotów, duszności, biegunki oraz trudności finansowych. Średni wynik w skali EQ-5D-3L VAS w całej analizowanej populacji uległ poprawie, względem wartości wyjściowej, o średnio 6,00 (95% CI: 2,25; 9,75) punktów do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a następnie wskazywały na dalszą poprawę lub stabilizację względem wartości wyjściowej, do ostatnich dostępnych pomiarów w 111 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Indeks użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L nie uległ, w okresie 9 tygodni, znaczącej zmianie względem wartości wyjściowej (średnia zmiana o 0,04 [95% CI: -0,01; 0,08]) w całej analizowanej kohorcie, zaobserwowano natomiast poprawę jakości życia wyrażonej tym wskaźnikiem w podgrupie pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie (średnia zmiana o 0,08 [95% CI: 0,03; 0,13]).

Bezpieczeństwo

Co najmniej jedno **zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)**, bez względu na stopień nasilenia, wystąpiło u, odpowiednio, 76% i 83% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022*. Ryzyko wystąpienia TRAE u leczonych pembrolizumabem, oszacowane w metaanalizie wymienionych badań klinicznych (model *fixed*), wynosi 77,4% (95% CI: 69,2%; 84,7%). Do TRAEs najczęściej występujących w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) należały świąd (26%), zmęczenie (20%) i biegunka (17%). W przypadku ponad 10% chorych zgłoszono także bóle stawów (16%), nudności (14%), niedoczynność tarczycy (14%) i wysypkę (12%). Pozostałe często występujące TRAEs, obserwowane w przypadku 5-

10% pacjentek, obejmowały zmniejszony apetyt, suchość w ustach, nadczynność tarczycy, bóle mięśni, wysypkę plamisto-grudkową, zwiększoną aktywność AST i wymioty. W badaniu *Bellone 2022* odnotowano ogółem 177 TRAEs, z czego większość stanowiły zdarzenia w stopniu 1 (n = 120) i stopniu 2 (n = 45). Najliczniej wystąpiły: biegunka (22 zdarzenia), zmęczenie (12 zdarzeń) i reakcje związane z wlewem (10 zdarzeń), jak również TRAEs zaliczone do kategorii „inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” (14 zdarzeń).

Co najmniej jedno **TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia** wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiło u 14% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i u 33% chorych w próbie *Bellone 2022*. Znaczenie wyższy odsetek zdarzeń tej kategorii w badaniu *Bellone 2022* może wskazywać na różnice w sposobie oceny tego punktu końcowego, w porównaniu z badaniem KEYNOTE-158. Należy przy tym mieć na uwadze, że badanie KEYNOTE-158, z uwagi na wieloośrodkowy i międzynarodowy charakter (38 ośrodków w 15 krajach vs 1 ośrodek w USA) oraz kilkakrotnie większą liczebność analizowanej grupy chorych (94 vs 24) stanowi źródło danych klinicznych o większej wiarygodności. Odsetek pacjentek, u których można spodziewać się wystąpienia TRAE w stopniu 3 lub 4 w związku z terapią pembrolizumabem, oszacowany w metaanalizie (model *random*) wynosi 21,3% (95% CI: 5,5%; 43,1%). W badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) u ≥ 2 pacjentek wystąpiły następujące TRAEs w 3 stopniu nasilenia: hiperglikemia (2%), zmniejszenie liczby limfocytów (2%) oraz zwiększenie aktywności transaminaz (2%); TRAEs w 4 stopniu nasilenia – zapalenie jelit i zmniejszenie liczby neutrofilów – obserwowano u tylko jednej pacjentki (1%). W badaniu *Bellone 2022* obserwowano 11 zdarzeń w 3 stopniu nasilenia, najczęściej biegunkę (n = 3, u 13% pacjentek) i hiperglikemię (n = 3,

u 13% pacjentek); pozostałe TRAEs 3 stopnia stanowiły pojedyncze zdarzenia nadczynności tarczycy, zmęczenia, zwiększonej aktywności ALP, hipokaliemii oraz „innych zaburzeń skóry i tkanki podskórnej” (n = 1; u 4% pacjentek każde). W 4 stopniu nasilenia wystąpiło tylko jedno zdarzenie – hiperglikemia (n = 1; 4% chorych).

W analizowanych badaniach klinicznych nie odnotowano żadnego **zgonu spowodowanego TRAE** (tj. TRAE w 5. stopniu nasilenia).

Ciężkie TRAE opisano tylko w publikacjach z badania *Bellone 2022*, w którym odnotowano trzy takie zdarzenia (nie podano liczby chorych): dwa przypadki biegunki (oba w 3 stopniu nasilenia) oraz jeden przypadek ciężkiej nadczynności tarczycy.

TRAE prowadzące do przerwania leczenia opisano wyłącznie w publikacjach z badania KEYNOTE-158; w najbardziej aktualnej analizie (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) zdarzenia takie odnotowano u 9% leczonych.

Co najmniej jedno **zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem**, niezależnie od związku z leczeniem, odnotowano u 30% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), a najczęściej raportowanymi imAEs były niedoczynność tarczycy (16%) i nadczynność tarczycy (7%). U 2 chorych (2%) wystąpienie imAE lub reakcji związanej z wlewem spowodowało przerwanie leczenia (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020 r.). Większość AEs zakwalifikowanych do opisywanej kategorii stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia. Co najmniej jedno imAE lub reakcja związaną z wlewem w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiła u 9% chorych (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.). Nie

odnotowano żadnego imAE ani reakcji związanej z wlewem w 5 stopniu nasilenia.

Badania obserwacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 5 badań obserwacyjnych, w których całą analizowaną populację lub jej podgrupę stanowiły pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczone pembrolizumabem w monoterapii: *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022* oraz *Toboni 2023*.

Wszystkie badania uwzględnione w analizie miały charakter retrospektywny, badania były wieloośrodkowe (*ECHO*, *Toboni 2023*) lub jednoośrodkowe (*Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *Manning-Geist 2022*). W żadnym z badań nie przedstawiono istotnego dla niniejszej analizy porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem, ekstrahowano dane dla populacji ogólnej badania (*Bernard 2024*, *Toboni 2023*), pojedynczej kohorty (*ECHO* – kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem) lub podgrupy, dla której przedstawiono istotne wyniki (*Bartl 2021* – podgrupa pacjentek z EC, *Manning-Geist 2022* – podgrupa pacjentek leczonych PEMBRO). W związku z tym wszystkie badania sklasyfikowano jako badania opisowe IVA, a ocenę jakości przeprowadzono w skali NICE – poszczególne badania oceniono na od 5 do 7 punktów (na 8 możliwych).

Oceniane badania przeprowadzono na podstawie danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, w większości badań (*Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*) leczenie miało miejsce w USA, wobec czego przyjęto założenie, że na ogół odbywało się zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla chorych z MSI-H/dMMR EC, tj. w leczeniu zaawansowanych nowotworów [w tym raka endometrium] z MSI-H/dMMR z progresją choroby

po wcześniejszej linii leczenia. Badanie *Bartl 2021* przeprowadzono na podstawie danych medycznych chorych leczonych w Austrii, u których stosowano pembrolizumab przed zarejestrowaniem leku w ocenianym wskazaniu (jednak autorzy podali informację, że pacjentki włączone do badania otrzymały wcześniejsze leczenie aEC). Wśród chorych włączonych do badania *Bernard 2024*, chemioterapię otrzymało łącznie 43 na 44 pacjentki, mediana wcześniejszych linii chemioterapii była równa 1 (zakres: 0-4). Podobnie, w badaniu ECHO autorzy podali, że większość pacjentek w pierwszej linii leczenia systemowego aEC otrzymała chemioterapię (94,3%), przede wszystkim chemioterapię opartą na pochodną platyny (91,9%). W pozostałych badaniach nie podano szczegółowych informacji na temat wcześniejszego leczenia stosowanego przez pacjentki, jednak zgodnie z większością wytycznych standardowe leczenie pierwszej linii aEC stanowi chemioterapia oparta na pochodnych platyny, w związku z czym zasadne wydaje się założenie, że zdecydowana większość chorych analizowanych w wymienionych badaniach otrzymała, przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem, chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Liczebność analizowanych populacji (pacjentki z MSI-H/dMMR aEC leczone pembrolizumabem) była zróżnicowana, wynosiła od 9 w badaniu *Bartl 2021* do 972 w badaniu *Toboni 2023*. Mediana wieku chorych w analizowanych kohortach wynosiła 60,0 lat w badaniu ECHO, 61 lat w badaniu *Bernard 2024* oraz 66 lat w badaniu *Toboni 2023*. Większość pacjentek uwzględnionych w analizie miała III/IV stopień zaawansowania klinicznego EC w momencie diagnozy (54,5% w badaniu *Bernard 2024*, 61% w badaniu *Manning-Geist 2022*, 84,8% w badaniu ECHO), a najczęstszym odnotowanym podtypem histologicznym raka endometrium był rak endometrioidny (*Bernard 2024*: 75%, ECHO:

56,5%, *Manning-Geist 2022*: 83,3%, *Toboni 2023*: 57,4%).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy skuteczności ekstrahowano dane dla populacji ogólnych lub odpowiednich podgrup ocenianych badań (uwzględniano pacjentki z zaawansowanym/nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczone pembrolizumabem): populacje ogólne badań *Bernard 2024* (N = 44) i *Toboni 2023* (N = 972), podgrupa pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium z badania *Bartl 2021* (N = 9), kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem z badanie ECHO (N = 92), podgrupa pacjentek z nawrotowym EC leczonych pembrolizumabem z badania *Manning-Geist 2022* (N = 972).

Ogólna odpowiedź na leczenie. Odsetki chorych z MSI-H/dMMR aEC uzyskujące częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie pembrolizumabem odnotowane w analizowanych badaniach wynosiły od 55,6% w badaniu *Bartl 2021* do 80,4% w badaniu ECHO, wskazując na dobrą skuteczności terapii pembrolizumabem w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w analizowanej populacji.

Korzyść kliniczna. Odpowiedź na leczenie lub utrzymanie się stabilnej choroby podczas leczenia pembrolizumabem odnotowano u 66,7% w badaniu *Bartl 2021*, 75% w badaniu *Bernard 2024* oraz 77,8% w badaniu *Manning-Geist 2022*, wskazując na wysoką skuteczność pembrolizumabu w zakresie osiągnięcia kontroli choroby w analizowanej populacji.

Przeżycie bez progresji. Mediana PFS odnotowana u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem wynosiła 7,0 mies. w badaniu *Bartl 2021* i 29,0 mies. w badaniu ECHO, w badaniu *Bernard 2024* nie osiągnięto mediany PFS. Rozbieżność wyników

odnotowanych w analizowanych badaniach wynikała najprawdopodobniej z odmiennej charakterystyki chorych włączonych do poszczególnych badań (w badaniu *Bartl 2021* ocenianą nieliczną [N = 9] populację stanowiły pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC intensywnie przeleczone, dla których wyczerpano opcje leczenia standardowego i jedyną możliwością było najlepsze leczenie wspomagające, a w badaniach *Bernard 2024* i *ECHO* oceniano pacjentki z zaawansowanym EC, wśród których większość otrzymała wcześniej jedną linię leczenia systemowego).

Przeżycie całkowite. Mediany OS odnotowane u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem wynosiły: 7,5 mies. w badaniu *Bartl 2021*, 30,0 mies. w badaniu *ECHO*, 55 mies. w badaniu *Bernard 2024*, w badaniu *Toboni 2023*, w którym przeprowadzono analizę w podgrupach wyróżnionych w zależności od mechanizmu nieprawidłowości w genie *MLH1* – 41,4 mies. u chorych z hipermetylacją promotora genu *MLH1* i 55,9 mies. u chorych z mutacjami germinalnymi lub somatycznymi *MLH1*. Rozbieżność pomiędzy wartościami OS odnotowanymi w poszczególnych badaniach wynikała najprawdopodobniej z różnic w charakterystyce ocenianych kohort (zaawansowanie kliniczne choroby, otrzymane wcześniej leczenie). Większość uzyskanych wyników wskazywała na korzyść kliniczną pembrolizumabu stosowanego u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w zakresie osiągnięcia długiego przeżycia całkowitego.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. W badaniu *Bernard 2024* odnotowano medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem równą 11,5 miesiąca, u poszczególnych pacjentek obserwowano odpowiedzi trwające od 1 do 61 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Dane pozwalające na ocenę bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR przedstawiono jedynie w badaniu *Bartl 2021* – podano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. AEs związane z układem immunologicznym odnotowano u 2 chorych (22,2%) – był to jeden przypadek zapalenia wątroby 3 stopnia oraz jeden przypadek zapalenia tarczycy 1 stopnia.

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w monoterapii do wybranego komparatora, tj. dostarlimabu w docelowej populacji chorych. Zleceniodawca raportu HTA udostępnił

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Także proste zestawienie oszacowań OS (bez dopasowania), obejmujące również wartości [Redacted] (OS w 3 i 4 roku obserwacji, wykraczający poza pierwotną krzywą OS w badaniu GARNET), wskazuje na zbliżoną skuteczność porównywanych terapii.

[Redacted text block]

Także proste zestawienie oszacowań PFS (bez dopasowania), obejmujące również wartości [Redacted] (OS w 3 i 4 roku obserwacji, wykraczający poza pierwotną krzywą PFS w badaniu GARNET), wskazuje na zbliżoną skuteczność porównywanych terapii.

W najbardziej aktualnych analizach wyników badania KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których uzyskano **obiektywną odpowiedź na leczenie**, odpowiednio

pembrolizumabem i dostarlimabem, były porównywalne: 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) vs 45,5% (95% CI: 37,1%; 54,0%). Oszacowana w analizie własnej (bez dopasowania) wartość RR (95% CI) również nie wykazała istotnej różnicy uzyskania obiektywnej odpowiedzi u chorych leczonych PEMBRO i DOSTAR; RR = 1,10 (95% CI: 0,84; 1,44), p = 0,4896.

Bezpieczeństwo

W najbardziej aktualnych analizach wyników badania KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno **zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TRAE)**, bez względu na stopień nasilenia, leczonych odpowiednio pembrolizumabem i dostarlimabem, były zbliżone: 76% vs 71%. Wynik analizy statystycznej (bez dopasowania) jest spójny z wnioskiem o porównywalności ryzyka wystąpienia TRAEs w grupach PEMBRO i DOSTAR: RR = 1,07 (95% CI: 0,92; 1,25), p = 0,3888.

Odsetki pacjentek, u których wystąpiły **TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia** również były porównywalne – odpowiednio 14% vs 18% u leczonych pembrolizumabem i dostarlimabem. W żadnym z badań nie odnotowano TRAEs prowadzących do zgonu. Wynik analizy statystycznej, przeprowadzonej bez dopasowania, jest spójny z wnioskiem o porównywalności ryzyka wystąpienia TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupach PEMBRO i DOSTAR: RR = 0,78 (95% CI: 0,43; 1,44), p = 0,4333.

Ryzyko wystąpienia **TRAE prowadzącego do przerwania leczenia** było u chorych leczonych DOSTAR i PEMBRO takie samo (porównanie pośrednie bez dopasowania): 8,5% vs 8,5%; RR = 1,00 (95% CI: 0,43; 2,33), p = 0,9970.

Wnioski

Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium charakteryzuje się występowaniem uciążliwych objawów klinicznych obniżających jakość życia chorych i wiąże się ze złym rokowaniem. W wyniku analizy molekularnej, która powinna zostać przeprowadzona już na wczesnym etapie diagnostyki, guz klasyfikowany jest jako jeden z 4 podtypów, różniących się między sobą rokowaniem, immunogennością oraz zalecanym postępowaniem terapeutycznym – w tym dotyczący przedmiotowego wniosku podtyp dMMR/MSI-H. U chorych z obecnością MSI-H/dMMR, po niepowodzeniu standardowego leczenia pierwszej linii (tj. chemioterapii z udziałem pochodnej platyny), największą szansę na uzyskanie korzyści klinicznej zapewnia immunoterapia inhibitorem punktów kontrolnych układu odpornościowego – polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne rekomendują leczenie pembrolizumabem lub dostarlimabem w monoterapii, rzadziej także innymi lekami z tej grupy. Spośród wymienionych refundacją w Polsce objęty jest obecnie tylko dostarlimab.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu u chorych z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H/dMMR: w badaniach klinicznych i obserwacyjnych pembrolizumab indukował obiektywne odpowiedzi u ponad połowy leczonych pacjentek, a u dodatkowej grupy prowadził do uzyskania stabilizacji choroby, pozwalając na kontrolę nowotworu u ok. 70% chorych. Obserwowane remisje były długotrwałe – u połowy chorych odpowiedzi na pembrolizumab nadal utrzymywały się po ponad 5 latach od rozpoczęcia leczenia. Wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi i trwałość uzyskiwanych remisji, przełożyły się na długotrwałe przeżycie całkowite, jak również poprawę lub

stabilizację jakości życia chorych poddanych ocenianej terapii pembrolizumabem. Bezpieczeństwo pembrolizumabu u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC było akceptowalne i spójne ze znanym, na podstawie długotrwałego stosowania także w innych wskazaniach, profilem działań niepożądanych tej terapii.

Refundacja pembrolizumabu w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym MSI-H/dMMR EC po progresji choroby po chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny poszerzy możliwości zastosowania skutecznego i bezpiecznego leczenia immunoterapią anty-PD-1/PD-L1, dedykowanego tej grupie chorych. Zgodnie z polskimi

i międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej ten rodzaj terapii systemowej stanowi najlepszą opcję terapii w analizowanym wskazaniu, a pembrolizumab jest rekomendowany jako opcja równorzędna do już objętego refundacją leczenia dostarlimabem. Jak wykazano w również załączonej do wniosku o refundację analizie wpływu na budżet,

W związku z tym objęcie finansowaniem pembrolizumabu pozwoli na zwiększenie dostępności do immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych oraz leczenia dla docelowej grupy pacjentek, przy zachowaniu już uzyskiwanej korzyści klinicznej.

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych wyników – pembrolizumab *versus* dostarlimab.

Punkt końcowy	Źródło	Mediana (95% CI) [mies.] lub %		PEMBRO vs DOSTAR
		PEMBRO	DOSTAR	
Skuteczność				
OS				
PFS				
ORR	Porównanie pośrednie bez dopasowania (analiza własna)	50,0%	45,5%	RR = 1,10 (0,84; 1,44), p = 0,4896
Bezpieczeństwo – TRAEs				
Ogółem		75,5%	70,6%	RR = 1,07 (0,92; 1,25), p = 0,3888
W 3-4 st. nasilenia	Porównanie pośrednie bez dopasowania (analiza własna)	13,8%	17,6%	RR = 0,78 (0,43; 1,44), p = 0,4333
Prowadzące do przerwania leczenia		8,5%	8,5%	RR = 1,00 (0,43; 2,33), p = 0,9970

Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – ocena pembrolizumabu w badaniach klinicznych bez grup kontrolnych

Punkt końcowy	Źródło	mediana (95% CI) [mies.]	% (95% CI [^])
Skuteczność			
OS	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)	65,4 (29,5; NO)	1 rok: 70% 2 lata: 64% 3 lata: 59% 4 lata: 59%
	<i>Bellone 2022</i>	40,0 (25,3; NO)	1 rok: 91% 3 lata: 56%
PFS	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)	13,1 (4,3; 25,7)	1 rok: 50% 2 lata: 41% 3 lata: 37% 4 lata: 37%
	<i>Bellone 2022</i>	23,5 (10,7; NO)	1 rok: 66% 3 lata: 46%
ORR	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		50,0% (39,5%; 60,5%)
	<i>Bellone 2022</i>		58,3% (36,6%; 77,9%)
	Metaanaliza (<i>fixed</i>)		51,7% (42,5%; 60,8%)
Bezpieczeństwo – TRAEs			
Ogółem	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		76%
	<i>Bellone 2022</i>		83%
	Metaanaliza (<i>fixed</i>)		77,4% (69,2%; 84,7%)
W 3-4 st. nasilenia	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		14%
	<i>Bellone 2022</i>		33%
	Metaanaliza (<i>random</i>)		21,3% (5,5%; 43,1%)
Prowadzące do przerwania leczenia	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		8,5%

[^] 95% CI podano, jeśli był dostępny w publikacji źródłowej lub możliwy do oszacowania

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej, praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotnym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

- MEDLINE przez PubMed,

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

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

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*) oraz sprawozdań z oceny rejestracyjnej, zamieszczonych na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 26 stycznia 2024 r.):

- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) – od 2017 do 2023 roku;
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) – od 2017 do 2023 roku;
- *American Association for Cancer Research* (AACR) – od 2017 do 2023 roku;
- *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) – od 2017 do 2023 roku;
- *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) – od 2017 do 2023 roku.

2.1.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

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

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

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących badania pierwotne oraz opracowania wtórne. Liczbę trafień w każdej kwerendzie przedstawiono w załączniku.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	"Endometrial Neoplasms"[mh] AND endometrial cancer
#2	pembrolizumab[all] OR pembrolizumab[nm]
#3	#1 AND #2

Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
#1	('endometrium cancer'/exp OR (endometrial AND cancer)) AND [embase]/lim
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2

Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
#1	[mh "endometrial neoplasms"] OR endometrial cancer
#2	pembrolizumab
#3	#1 AND #2

Ostatnie wyszukiwanie w bazach bibliograficznych przeprowadzono w dniu 25 stycznia 2024 r.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakresu komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Keytruda 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 6. Kryteria PICOS zastosowane w wyszukiwaniu badań oceniających pembrolizumab.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Nawrotowy lub zaawansowany (stadium \geqIIIB) rak endometrium (EC; <i>endometrial cancer</i>) Niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii Guz z obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR; ang. <i>mismatch repair deficient</i>) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H; ang. <i>microsatellite instability-high</i>) <p>Do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące rozpoznania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rak endometrium bez cechy dMMR lub MSI-H Mięsaki Brak wcześniejszego leczenia systemowego choroby w stadium zaawansowanym/przerzutowym Stan sprawności ECOG \geq3

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18 lat i powyżej • Wcześniejsze leczenie chemioterapią dwulekową zawierającą platynę • Stan sprawności 0-1 według skali ECOG <p>Do przeglądu włączano również eksperymentalne badania kliniczne przeprowadzone w szerszych populacjach chorych, w przypadku dostępności wyników dla podgrup spełniających wyżej opisane kryteria dotyczące wieku, wcześniejszego leczenia i stanu sprawności lub, w których zdecydowana większość chorych (>90%) spełniała te kryteria.</p> <p>W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) zakładano, że leczenie pacjentek z zaawansowanym/nawrotowym MSI-H/dMMR EC pembrolizumabem w monoterapii było w większości przypadków prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju – badania takie włączano do przeglądu także w przypadku braku szczegółowych informacji dotyczących wszystkich ww. kryteriów włączenia, o ile wspomniane warunki rejestracyjne były do tych kryteriów wystarczająco zbliżone.</p>	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<p>Pembrolizumab (PEMBRO) stosowany w monoterapii, w schematach dawkowania zgodnych z aktualnymi zapisami ChPL.</p> <p>Do przeglądu włączano również badania oceniające interwencję zdefiniowaną szerzej, jako immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego lub leczenie anty-PD-1/PD-L1 w przypadku dostępności wyników dla podgrup leczonych pembrolizumabem.</p> <p>W przypadku badań obserwacyjnych (przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej) do przeglądu włączano także publikacje, w których nie podano szczegółowych informacji o dawkowaniu PEMBRO, zakładając, że leczenie było prowadzone zgodnie z warunkami rejestracji leku Keytruda w danym kraju.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, innym przeciwciałem monoklonalnym lub drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej • Pembrolizumab stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL, np. dawkowany wg masy ciała
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Dostarlimab (DOSTAR) stosowany w monoterapii, zgodnie z aktualnymi zapisami ChPL	<ul style="list-style-type: none"> • Dostarlimab (DOSTAR) stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL • Inne terapie
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeżycie całkowite (OS) ○ przeżycie bez progresji (PFS) ○ ocena odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) ▪ kontrola choroby/korzyść kliniczna (DCR/CBR) ▪ najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR): odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (StD), progresja choroby (PD) ▪ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) ○ jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem • Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka/farmakodynamika leku • Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania kliniczne (dowolnej fazy, w tym: eksperymentalne, pragmatyczne i postmarketingowe) – z randomizacją i grupą kontrolną, nierandomizowane z grupą kontrolną, bez grupy kontrolnej (jednoramienne), pojedyncze ramiona badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach • Analizy ekonomiczne, badania kosztów

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Badania obserwacyjne – z grupą kontrolną i bez grup kontrolnych, pojedyncze kohorty badań z niewłaściwą grupą kontrolną, w których stosowano poszukiwaną interwencję <p>W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania ocenianej interwencji z wybranym komparatorem bezpośrednio (brak badań z odpowiednią grupą kontrolną) lub pośrednio – przez wspólne ramię referencyjne, do przeglądu włączano także opublikowane (a w przypadku braku artykułów pełnotekstowych – również dostępne w postaci doniesień konferencyjnych lub innych) porównania pośrednie przeprowadzone dowolną metodą dopuszczoną w Wytycznych AOTMiT (AOTMiT 2016).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w formie artykułów pełnotekstowych, z możliwością uzupełnienia treści publikacji o dane z innych materiałów – doniesień konferencyjnych, dokumentów rejestracyjnych, prezentujących dodatkowe lub uaktualnione wyniki włączonych badań, w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy przypadków, serie przypadków • Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu (nie włączano doniesień konferencyjnych dotyczących badań nieposiadających publikacji pełnotekstowych – z wyjątkiem porównań pośrednich).

W wyszukiwaniu ani selekcji publikacji nie stosowano ograniczeń czasowych.

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- *Cochrane Library*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) zawierające wyniki oceny skuteczności lub bezpieczeństwa pembrolizumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzili krytyczną ocenę i syntezę wyników badań pierwotnych (Cook 1997).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku. Włączone do przeglądu opracowania wtórne analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (██████), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (██████) do uzyskania konsensusu. Wiarygodność badań bez grupy kontrolnej (jednoramiennych) lub pojedynczych kohort/ramion badań (włączonych do przeglądu z badań z niewłaściwymi grupami kontrolnymi) oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

Wyniki badań bez grup kontrolnych raportowano jako liczbę i proporcję pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy – w zakresie wyników dychotomicznych oraz jako średnią lub medianę – w przypadku zmiennych ciągłych, z podaną w publikacji źródłowej miarą rozrzutu. W przypadku proporcji, średnich i median podawano 95% przedział ufności (95% CI), jeśli był on raportowany w publikacji źródłowej. W ocenie punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia raportowano mediany czasu

„przeżycia” z 95% CI oraz oszacowania proporcji chorych „przeżywających” określone przedziały czasowe, oszacowane metodą Kaplana-Meiera przez autorów włączonych badań.

W przypadku stwierdzenia podobieństwa metodyki, populacji, interwencji i definicji punktów końcowych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego, przeprowadzono metaanalizę statystyczną wyników, w przypadku badań jednoramiennych – metaanalizę proporcji lub średnich (w zależności od dostępnych danych). Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku niewielkiej heterogeniczności badań metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych (ang. *fixed*). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). W przypadku braku analiz w populacjach ITT dążono do wykonania analizy w populacji najbardziej do niej zbliżonej. Metaanalizy proporcji przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego R Core Team (2023; <https://www.R-project.org/>), metodą odwrotnych wariancji z transformacją Freeman-Tuckeya i 95% CI wyznaczanymi metodą dokładną (ang. *exact binomial*).

Wyniki porównań pośrednich pembrolizumabu z wybranym komparatorem, [REDACTED] oraz bez dostosowania dla punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia, raportowano poprzez wartości hazardów względnych (HR). W przypadku wyników dychotomicznych oszacowano, jako uzupełnienie porównania pośredniego bez dostosowania, ryzyko względne (RR) i różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007). Dla każdego z wymienionych parametrów podawano wartości 95% CI.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 25.01.2024 r. wyszukiwania w 3 bazach piśmiennictwa medycznego uzyskano następującą liczbę trafień: 109 w Pubmed, 1030 w Embase i 76 w Cochrane (łącznie 1215, w tym 131 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 507 opracowań wtórnych, spośród których 32 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Poszukiwano przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w monoterapii stosowanego u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny. W przypadku braku przeglądów spełniających podane kryteria włączano przeglądy systematyczne o szerszym zakresie oceny, w celu poszukiwania danych dla odpowiedniej podgrupy.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 7 opracowań wtórnych, w tym 5 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Aravantinou-Fatorou 2021*, *Johnson 2023*, *Maiorano 2022*, *Peng 2022*, *Tinker 2023* oraz 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Dai 2022*, *Kok 2022*.

W każdym z przeglądów systematycznych bez metaanalizy (*Aravantinou-Fatorou 2021*, *Johnson 2023*, *Maiorano 2022*, *Peng 2022*, *Tinker 2023*) przedstawiono podsumowanie danych klinicznych na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa pembrolizumabu w populacji chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. Jedynie przegląd *Aravantinou-Fatorou 2021* był celowany na ocenę pembrolizumabu, w pozostałych opracowaniach analizowano inhibitory punktów kontrolnych stosowane w monoterapii i/lub w skojarzeniu z innymi lekami, jednak w każdym przypadku zaprezentowano dane dla PEMBRO, istotne dla niniejszej analizy. We włączonych przeglądach pacjentki z nawrotowym, zaawansowanym/przerzutowym rakiem endometrium leczone wcześniej chemioterapią stanowiły całą ocenianą populację (*Aravantinou-Fatorou 2021*, *Johnson 2023*, *Maiorano 2022* oraz *Tinker 2023*) lub jej podgrupę (w przeglądzie *Peng 2022* oceniano leczenie różnych nowotworów ginekologicznych). Wśród badań włączonych przez autorów ocenianych opracowań odnaleziono dwie próby kliniczne, które włączono do niniejszej analizy: badania KEYNOTE-158 oraz *Bellone 2022*. Ponadto, autorzy przeglądów włączyli jedno badanie dla dostarlimabu, będącego komparatorem dla pembrolizumabu w niniejszej analizie – badanie GARNET (włączone do analizy klinicznej).

Pozostałe badania włączone do analizowanych przeglądów nie spełniały kryteriów włączenia przyjętych w niniejszej analizie. Celem większości opracowań była ocena różnych immunoterapeutyków, w związku z czym w części włączonych badań analizowaną interwencją stanowiły inhibitory punktów kontrolnych

inne niż pembrolizumab. Wśród badań oceniających pembrolizumab, do przyczyn niespełnienia kryteriów włączenia do niniejszej analizy należało stosowanie nieodpowiedniej interwencji (np. pembrolizumab dawkowany niezgodnie z ChPL lub pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z innymi lekami) lub przeprowadzenie badania w populacji innej niż docelowa.

- W badaniach KEYNOTE-028 (*Ott 2017*), *Le 2017*, *Fader 2016* dawkowano PEMBRO niezgodnie z ChPL (dawka 10 mg/kg i.v. podawana co 2 tygodnie),
- W badaniach *Makker 2020*, *How 2021*, KEYNOTE-775 (*Makker 2022*, *Makker 2021*), *Taylor 2020* stosowano pembrolizumab w skojarzeniu z lenwatinibem
- W badaniu *Choi 2020* oceniano nieodpowiednią populację – analizowano kohortę, obejmującą chore z ginekologicznymi nowotworami złośliwymi, w tym 5 pacjentek z nawrotowymi nowotworami złośliwymi macicy, jednak prawie połowa chorych [48%] miała stan sprawności wg ECOG > 1, co stanowiło kryterium wyłączenia z programu lekowego).

Ponadto, w przeglądzie *Peng 2022* oceniano stosowanie immunoterapii u pacjentek z różnymi nowotworami ginekologicznymi, nie tylko z rakiem endometrium, w związku z czym pozostałe badania oceniające pembrolizumab przeprowadzone zostały w nieodpowiedniej populacji – u chorych z rakiem szyjki macicy lub z rakiem jajnika.

W związku z powyższym, włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nie uwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Dane z badania KEYNOTE-158 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu, przedstawione w analizowanych przeglądach, zostały zaczerpnięte z publikacji *Marabelle 2020* (dla daty odcięcia: 6.12.2018 r.) oraz publikacji *O'Malley 2022a* i doniesienia konferencyjnego *O'Malley 2021* (data odcięcia danych: 5.10.2020 r.), a odpowiednie dane dla badania *Bellone 2022*: z doniesienia konferencyjnego *Roque 2021* i publikacji *Bellone 2021*. W wymienionych badaniach oceniono skuteczność kliniczną pembrolizumabu w monoterapii stosowanego u chorych z zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, które otrzymały wcześniej ≥ 1 linię leczenia (populacja docelowa niniejszej analizy): u około połowy pacjentek osiągnięto częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie pembrolizumabem, z długotrwałym utrzymywaniem się odpowiedzi, ponadto odnotowano wydłużenie czasu do progresji choroby oraz przeżycia całkowitego.

Ogółem, wyniki analizowanych przeglądów wskazywały, że pembrolizumab stosowany jako ≥ 2 linia leczenia zaawansowanego raka endometrium stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, zapewniając wysoką skuteczność leczenia choroby u tych pacjentek przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W analizowanych przeglądach oceniano pacjentki z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H oraz chorych z rakiem endometrium bez niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia lub mutacji w obrębie genów naprawy uszkodzeń DNA. Autorzy zwrócili uwagę na znaczne różnice w skuteczności klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych w zależności od profilu molekularnego. Największą korzyść kliniczną ze stosowania pembrolizumabu w monoterapii obserwowano u pacjentek z rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z mutacjami w obrębie genów odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń DNA. W związku z tym u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia wskazana jest ocena profilu molekularnego, co pozwala na wybór najbardziej korzystnej opcji leczenia.

W przeglądach systematycznych z metaanalizą *Dai 2022* oraz *Kok 2022* analizowano skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka endometrium. Do przeglądu *Dai 2022* włączono 8 badań klinicznych, w tym jedną próbę spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy – KEYNOTE-158. Wyniki analizowanego badania oraz przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na skuteczność pembrolizumabu i innych inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu raka endometrium. Analizy przeprowadzone w podgrupach wyróżnionych w zależności od profilu molekularnego wskazywały na znacznie większą skuteczność ocenianych leków u chorych na raka endometrium z mutacjami w genach naprawy DNA w porównaniu do pacjentek z guzami bez takich mutacji. Celem opracowania *Kok 2022* było porównanie skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka endometrium u chorych z mutacjami w obrębie genów naprawy DNA oraz u chorych bez takich mutacji. Oceniano odpowiedź na leczenie oraz czas do progresji choroby na podstawie 8 badań prospektywnych, w których analizowaną interwencją stanowiły różne inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii (w tym dwie próby kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy własnej – KEYNOTE-158, *Bellone 2022*). Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały na niewielką korzyść kliniczną w postaci osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentek bez mutacji w obrębie genów naprawy DNA. Natomiast u pacjentek z rakiem endometrium z dMMR odnotowano kilkakrotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie oraz większą redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu do chorych bez mutacji. Ogółem, wnioski wszystkich analizowanych przeglądów były spójne, wskazywały na wysoką skuteczność kliniczną pembrolizumabu w monoterapii stosowanego w populacji docelowej – u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych bez metaanalizy. Pełną ocenę włączonych przeglądów przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 7. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Aravantinou-Fatorou 2021</i>	+/-	-	+	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Johnson 2023</i>	+	-	+	-	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Maiorano 2022</i>	+	+/-	+	-	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Peng 2022</i>	-	-	+	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Tinker 2023</i>	-	-	-	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych z metaanalizą. Pełną ocenę włączonych przeglądów przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 8. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Dai 2022</i>	+	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kok 2022</i>	-	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych bez metaanalizy oraz w przeglądach z metaanalizą otrzymały one krytycznie niską ocenę wiarygodności.

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

Tabela 9. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie pembrolizumabu w leczeniu chorych na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z dMMR/MSI-H.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Aravantinou-Fatorou 2021</p> <p>Celem przeglądu systematycznego było podsumowanie informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu stosowanego w leczeniu raka endometrium na podstawie danych klinicznych.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów</p> <p>Źródło finansowania: podano informacje o braku źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych:</u> MEDLINE</p> <p>Przeszukano rejestr <i>Clinicaltrials.gov</i>, referencje włączonych publikacji oraz abstrakty konferencyjne.</p> <p>Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: rak endometrium Oceniana interwencja: pembrolizumab Punkty końcowe: ORR, OS, PFS, analiza biomarkerów, ocena bezpieczeństwa Rodzaj badań: badania kliniczne (wykluczano opisy przypadków i opracowania wtórne) <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Włączono 9 badań, w tym 2 badania dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy KEYNOTE-158, NCT02628067 (<i>Marabelle 2020</i>), <i>Bellone 2022</i>, NCT02899793 (doniesienie konferencyjne <i>Roque 2021</i>)</p>	<p>PEMBRO:</p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-158:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, N = 49:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 57,1% CR: 16%, n = 8 PR: 41%, n = 20 StD: 16%, n = 8 PFS: mediana: 25,7 mies. OS: mediana: NO <p>Wyniki badania Bellone 2022:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z zaawansowanym/przerzutowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, N = 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 58% 	<p>Pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z lenwatinibem stanowi obiecującą opcję terapeutyczną jako ≥2 linia leczenia zaawansowanego raka endometrium.</p> <p>Ocena profilu molekularnego powinna być przeprowadzona u wszystkich pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium przed wyborem leczenia w celu wyboru terapii najbardziej odpowiedniej dla chorej. Największą korzyść z leczenia pembrolizumabem odnoszą pacjentki z dMMR/MSI-H.</p>
<p>Dai 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-1L w monoterapii w leczeniu raka endometrium na podstawie danych z badań klinicznych.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Embase, <i>Web of Science</i>, <i>Medline</i>, <i>Web of Science</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Clinical Trials</i></p> <p>Przeszukano referencje włączonych publikacji.</p>	<p>Włączono 8 badań w tym 1 badanie dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy: KEYNOTE-158, NCT02628067 (<i>Marabelle 2020</i>) oraz 1 badanie dla DOSTAR: GARNET (<i>Oaknin 2020</i>)</p>	<p>PEMBRO:</p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-158, pacjentki z rakiem endometrium z dMMR, N = 49:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 0,57 (95% CI: 0,43; 0,71) 	<p>Skuteczność inhibitorów PD-1/PD-1L jest istotnie większa u pacjentek chorych na raka endometrium z mutacjami w genach naprawy DNA w porównaniu do pacjentek bez mutacji.</p>

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: podano informacje o braku źródeł finansowania przeglądu</p>	<p>Podano słowa kluczowe. Nie podano zastosowanych kwerend. Nie zastosowano restrykcji językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: rak endometrium Oceniana interwencja: inhibitory PD-1/PD-1L: w monoterapii Punkty końcowe: ORR, DCR, ocena bezpieczeństwa Rodzaj badań: badania pierwotne z lub bez randomizacji, z wykluczeniem opisów przypadków oraz badań nierandomizowanych oceniających <5 pacjentów <p>AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<p>DOSTAR: Wyniki badania GARNET, pacjentki z rakiem endometrium z dMMR, N = 71</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 0,42 (95% CI: 0,31; 0,54) 	
<p>Johnson 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego był opis inhibitorów PD-1/PD-1L stosowanych w leczeniu zaawansowanego, nawrotowego raka endometrium obejmujący zalety i wady analizowanych leków, potencjalne możliwości terapii oraz zagrożenia związane z leczeniem.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: podano informacje o źródłach finansowania przeglądu</p>	<p>Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: PubMed/MEDLINE.</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe.</p> <p>Przeszukano referencje włączonych publikacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: rak endometrium Oceniana interwencja: inhibitory PD-1/PD-1L Punkty końcowe: ORR, PFS, OS, ocena bezpieczeństwa Rodzaj badań: prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, 	<p>Włączono 15 badań w tym 2 badania dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy: KEYNOTE-158, NCT02628067 (<i>O'Malley 2022a</i>), Bellone 2022, NCT02899793 (<i>Bellone 2021</i>) oraz 1 badanie dla DOSTAR: GARNET (<i>Oaknin 2022</i>)</p>	<p>PEMBRO: Wyniki badania KEYNOTE-158: Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, N = 79:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 48% CR: 14% PR: 34% PFS: mediana 13,1 mies. OS: mediana NO 1-roczone OS oszacowane wg metody Kaplan-Meiera: 88% <p>Ocena bezpieczeństwa, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, N = 90¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs związane z leczeniem: 76% 	<p>U pacjentek z nawrotowym zaawansowanym/przerzutowym rakiem endometrium przeleczonych wcześniej ≥ 1 linią terapii Inhibitory punktów kontrolnych odpowiadają za poprawę przeżycia całkowitego, mają korzystny wpływ na jakość życia pacjentek i charakteryzują się dość dobrym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>Wysoka skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych jest ograniczona do wyselekcjonowanej populacji pacjentek z rakiem endometrium</p>

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>badania RCT, kliniczno-kontrolne, serie przypadków, abstrakty</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> • AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia: 12% • AEs immunologiczne ≥ 3 stopnia: 7% <p>Wyniki badania Bellone 2022:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 24 (w tym: 6 pacjentek z dMMR związanym z zespołem Lyncha i 18 pacjentek z mutacjami sporadycznymi (metylacja promotora genu <i>MLH1</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 58% (100% u pacjentek z dMMR związanym z zespołem Lyncha, 44% u pacjentek z mutacjami sporadycznymi) • 3-letnie PFS: 100% u pacjentek z dMMR związanym z zespołem Lyncha, 30% u pacjentek z mutacjami sporadycznymi) <p>Ocena bezpieczeństwa – pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 24 (w tym: 6 pacjentek z dMMR związanym z zespołem Lyncha i 18 pacjentek z mutacjami sporadycznymi (metylacja promotora genu <i>MLH1</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia: 6,8% <p>DOSTAR:</p> <p>Wyniki badania GARNET:</p> <p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, N = 108:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 43,4% • CR: 10,4% • PR: 33% • Oszacowane 1-roczone OS: 90,9%. <p>Ocena bezpieczeństwa, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, N = 108:</p>	<p>z określonym profilem molekularnym i immunologicznym.</p> <p>Autorzy zwrócili uwagę na toksyczność leczenia inhibitorami PD-1/PD-1L, która może wymagać przedwczesnego zakończenia terapii, na możliwe korzyści leczenia skojarzonego inhibitorami punktów kontrolnych oraz innymi lekami oraz na obciążenia i koszty związane z ocenianym leczeniem.</p>

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Kok 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii w leczeniu zaawansowanego raka endometrium oraz porównanie efektu leczenia u chorych z dMMR oraz u chorych bez mutacji w obrębie genów naprawy DNA.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: zadeklarowano brak źródeł finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Przeszukano abstrakty z konferencji: ASCO, SGO, ESMO.</p> <p>Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: zaawansowany rak endometrium z dMMR oraz bez mutacji w obrębie genów naprawy DNA Oceniana interwencja: inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii Punkty końcowe: ORR, PFS Rodzaj badań: badania prospektywne <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Włączono 8 badań w tym 2 badania dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy: KEYNOTE-158, NCT02628067 (<i>O'Malley 2022</i>), <i>Bellone 2022</i>, NCT02899793 (<i>Bellone 2021</i>) oraz 1 badanie dla DOSTAR: GARNET (<i>Oaknin 2022</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> AEs związane z leczeniem: 67,6% AEs związane z leczeniem ≥ 3 stopnia: 16,6% AEs immunologiczne ≥ 3 stopnia: 7,6% <p>PEMBRO:</p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-158:</p> <p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z dMMR, N = 79:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 0,48 (95% CI: 0,37; 0,59) <p>Wyniki badania <i>Bellone 2022</i>:</p> <p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z dMMR, N = 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 0,58 (95% CI: 0,37; 0,78) <p>DOSTAR:</p> <p>Wyniki badania GARNET:</p> <p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z dMMR, N = 103:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 0,43 (95% CI: 0,34; 0,53) 	<p>Inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii stosowane jako druga i kolejne linie leczenia zaawansowanego raka endometrium (bez względu na status MSI/MMR) wykazują skromną korzyść kliniczną w postaci odpowiedzi na leczenie. Inhibitory PD-1L/PD-1 odpowiadają za kilkukrotnie większe zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu u pacjentek z rakiem endometrium z dMMR w porównaniu do chorych bez mutacji w genach naprawy DNA.</p>
<p>Maiorano 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego było podsumowanie informacji na temat miejsca inhibitorów punktów kontrolnych w leczeniu zaawansowanego, nawrotowego raka endometrium na podstawie danych z badań klinicznych.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny</u>:</p> <p><u>Przeszukiwane bazy danych</u>: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p>	<p>Włączono 15 badań w tym 2 badania dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy: KEYNOTE-158, NCT02628067 (doniesienie konferencyjne <i>O'Malley 2021</i>)², <i>Bellone 2022</i>, NCT02899793 (doniesienie konferencyjne <i>Roque</i></p>	<p>PEMBRO:</p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-158, kohorty D/K:</p> <p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 79:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 48% (95% CI: 36,7; 59,6) DCR: 83,5% 	<p>Wyniki przeglądu potwierdziły skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych jako ≥ 2 linia leczenia zaawansowanego raka endometrium. Szczególnie wysoka skuteczność inhibitorów PD-1/PD-1L w monoterapii</p>

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: podano informacje o źródłach finansowania przeglądu</p>	<p>Przeszukano abstrakty z konferencji: ASCO, ESMO, SGO. Przeszukano referencje włączonych publikacji.</p> <p>Podano słowa kluczowe. Zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: rak endometrium Oceniana interwencja: inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii lub w skojarzeniu Punkty końcowe: ORR, DCR, PFS, OS, AEs związane z leczeniem Rodzaj badań: badania kliniczne I-IV fazy <p>AMSTAR 2: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>2021) oraz 1 badanie dla DOSTAR: GARNET (<i>Oaknin 2022</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> PFS: [mies.] mediana 13,1 (95% CI: 4,3; 34,4) OS: [mies.] mediana NO (95% CI: 27,2; NO) <p>Ocena bezpieczeństwa, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 90³,</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs związane z leczeniem: 76%, nie odnotowano zdarzeń 5 stopnia <p>Wyniki badania Bellone 2022:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 24, w tym 6 pacjentek z zespołem Lyncha i 18 pacjentek ze sporadycznymi mutacjami MLH1:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 58% (95% CI: 36,6; 77,9); pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z mutacjami sporadycznymi: 44%, p = 0,024, 3-letnie PFS: pacjentki z zespołem Lyncha: 100%⁴, pacjentki z mutacjami sporadycznymi: 30%, p = 0,017 3-letnie OS: pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z mutacjami sporadycznymi: 43%, p = 0,043 <p>Ocena bezpieczeństwa – pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 24, w tym 6 pacjentek z zespołem Lyncha i 18 pacjentek ze sporadycznymi mutacjami MLH1:</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs związane z leczeniem ≥3 stopnia: 6,8% <p>DOSTAR:</p> <p>Wyniki badania GARNET</p>	<p>obserwowano u pacjentek z MSI-H. U chorych bez niestabilności mikrosatelitarnej korzystny efekt kliniczny terapii był mniejszy, w związku z czym ci chorzy mogli odnieść korzyść z leczenia skojarzonego pembrolizumabem + lenwatynibem.</p> <p>Podczas kwalifikacji do leczenia bardzo istotna jest ocena biomarkerów predykcyjnych pozwalająca na wybór pacjentów, którzy mogą osiągnąć największe korzyści z terapii inhibitorami punktów kontrolnych.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 103:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: 44,7% (95% CI: 34,9; 54,8) • DCR: 57,3% • PFS: [mies.] mediana 8,1 (95% CI: 3,0; 18,0) • OS: [mies.] mediana NO <p>Ocena bezpieczeństwa, pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 90³,</p> <ul style="list-style-type: none"> • AEs związane z leczeniem: 63,5%, ciężkie AEs związane z leczeniem: 13,5% 	
<p>Peng 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego było podsumowanie informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych stosowanych w leczeniu nowotworów ginekologicznych na podstawie danych z badań klinicznych.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p>Źródło finansowania: podano informacje o źródłach finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed</p> <p>Przeszukano Clinicaltrials.gov oraz strony ESMO, ASCO, EMA, FDA.</p> <p>Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oceniana populacja: nowotwory ginekologiczne (rak endometrium, rak szyjki macicy, rak jajnika) • Oceniana interwencja: inhibitory punktów kontrolnych • Punkty końcowe: ocena skuteczności • Rodzaj badań: badania kliniczne <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Włączono 31 badań, w tym 1⁵ badanie dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy: <i>Bellone 2022</i>, NCT02899793 (<i>Bellone 2021</i>)</p>	<p>PEMBRO:</p> <p>Wyniki badania <i>Bellone 2022</i>:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z nawrotowym rakiem endometrium z dMMR z zespołem Lyncha lub z mutacjami sporadycznymi, N = 25:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z mutacjami sporadycznymi: 44,0% • 3-letnie PFS, pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z mutacjami sporadycznymi: 30% • 3-letnie OS: pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z mutacjami sporadycznymi: 43% 	<p>Wyniki większości analizowanych badań wskazywały na korzyści kliniczne ze stosowania inhibitorów punktów kontrolnych u pacjentek z rakiem endometrium, w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, wydłużenia czasu do progresji choroby oraz wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p>W związku ze znaczącymi różnicami w skuteczności ocenianych leków występującymi w zależności od statusu wybranych mutacji genetycznych, konieczna jest ocena biomarkerów predykcyjnych u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, w celu selekcji pacjentów, którzy osiągną największą</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Tinker 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego było sformułowanie zaleceń dotyczących stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych w terapii raka endometrium przeleczonego wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny na podstawie danych klinicznych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> podano informacje o źródłach finansowania przeglądu</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed</p> <p>Przeszukano abstrakty z konferencji ASCO, ESMO, SGO (2020-2022).</p> <p>Podano słowa kluczowe i kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: zaawansowany rak endometrium leczony wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny Oceniana interwencja: inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii lub w skojarzeniu Punkty końcowe: ocena skuteczności Rodzaj badań: badania kliniczne I-III fazy <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Włączono 9 badań w tym 2 badania dla PEMBRO, włączone do niniejszej analizy: KEYNOTE-158, NCT02628067 (<i>Marabelle 2020, O'Malley 2022a</i>), <i>Bellone 2022</i>, NCT02899793 (doniesienie konferencyjne <i>Roque 2021, Bellone 2021</i>) oraz 1 badanie dla DOSTAR: GARNET (<i>Oaknin 2022, Oaknin 2022a</i>)</p>	<p>PEMBRO:</p> <p>Wyniki badania KEYNOTE-158:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny, N = 79:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR, ocena IRC: 48% (95% CI: 37; 60) DOR, ocena IRC: [mies.] mediana NO (zakres: 2,9-49,7) PFS, ocena IRC: [mies.] mediana 13,1 (95% CI: 4,3; 34,4) OS: [mies.] mediana NO (95% CI: 27,2; NO) <p>Wyniki badania Bellone 2022:</p> <p>Ocena skuteczności, pacjentki z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, leczeni wcześniej chemioterapią standardową:</p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: 58,3% (95% CI: 36,6; 77,9), pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z metylacją promotora genu <i>MLH1</i>: 44%, p = 0,024 PFS: mediana = 23,5 mies. (95% CI: 10,7; NO); 3-letnie PFS: pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z metylacją promotora genu <i>MLH1</i>: 30%, p = 0,017 OS: mediana = 40,0 mies. (95% CI: 25,3; NO), 3-letnie OS: pacjentki z zespołem Lyncha: 100%, pacjentki z metylacją promotora genu <i>MLH1</i>: 43%, p = 0,043 	<p>korzyść z terapii inhibitorami punktów kontrolnych.</p> <p>Inhibitory punktów kontrolnych w monoterapii wykazywały skuteczność w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie i/lub wydłużania czasu do progresji choroby u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H.</p> <p>Inhibitory punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych wykazują skuteczność w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego u pacjentek z rakiem endometrium, jednak wiążą się z częstszym występowaniem AEs w porównaniu do monoterapii, w związku z czym mogą stanowić opcję leczenia w szczególności u pacjentek, u których nie odnotowano jednoznacznej korzyści z leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii, czyli u chorych bez niestabilności mikrosatelitarnej i bez mutacji w obrębie genów naprawy DNA.</p> <p>Zarówno pembrolizumab, jak i dostarlimab stosowane</p>

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>DOSTAR:</p> <p>Wyniki badania GARNET:</p> <p>Ocena skuteczności – pacjentki z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, leczeni wcześniej chemioterapią opartą na związkach platyny, N = 143:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, ocena IRC: 45,5% (95% CI: 37,1; 54,0) • DOR, ocena IRC: [mies.] mediana NO (zakres: 1,18-47,21) • PFS, ocena IRC: [mies.] mediana 6,0 (95% CI: 4,1; 18,0) • OS: [mies.] mediana NO (95% CI: 25,7; NO) 	<p>w monoterapii stanowią odpowiednie opcje leczenia ≥ 2 linii u chorych z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR.</p>

- 1 w przeglądzie nie podano liczby pacjentek uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, dane odnaleziono w publikacji źródłowej (*O'Malley 2022a*);
- 2 autorzy przeglądu jako źródło danych podali publikację *Marabelle 2020*, jednak dane z badania KEYNOTE-158 przedstawione w przeglądzie nie były zgodne z danymi zamieszczonymi w wymienionej publikacji, odpowiednie dane źródłowe odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *O'Malley 2021*, z wyjątkiem wartości DCR (83,5%), której nie zidentyfikowano w abstrakcie konferencyjnym, a odpowiedni poster obecnie nie jest już dostępny;
- 3 w przeglądzie nie podano liczby pacjentek uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa, dane odnaleziono w publikacji źródłowej (doniesienie konferencyjne *O'Malley 2021*);
- 4 w przeglądzie przedstawiono jedynie 3-letnie PFS dla pacjentek z mutacjami sporadycznymi, odpowiednie dane dla pacjentek z zespołem Lyncha odnaleziono w publikacji źródłowej (doniesienie konferencyjne *Roque 2021*);
- 5 do przeglądu włączono tylko jedną publikację prezentującą wyniki badania KEYNOTE-158, w której analizowaną populację stanowiła kohorta tylko jedna kohorta badania obejmująca pacjentek z rakiem szyjki macicy, co nie stanowiło populacji ocenianej w niniejszej analizie.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 25.01.2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1215 trafień: 109 w Pubmed, 1030 w Embase i 76 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 131 duplikatów.

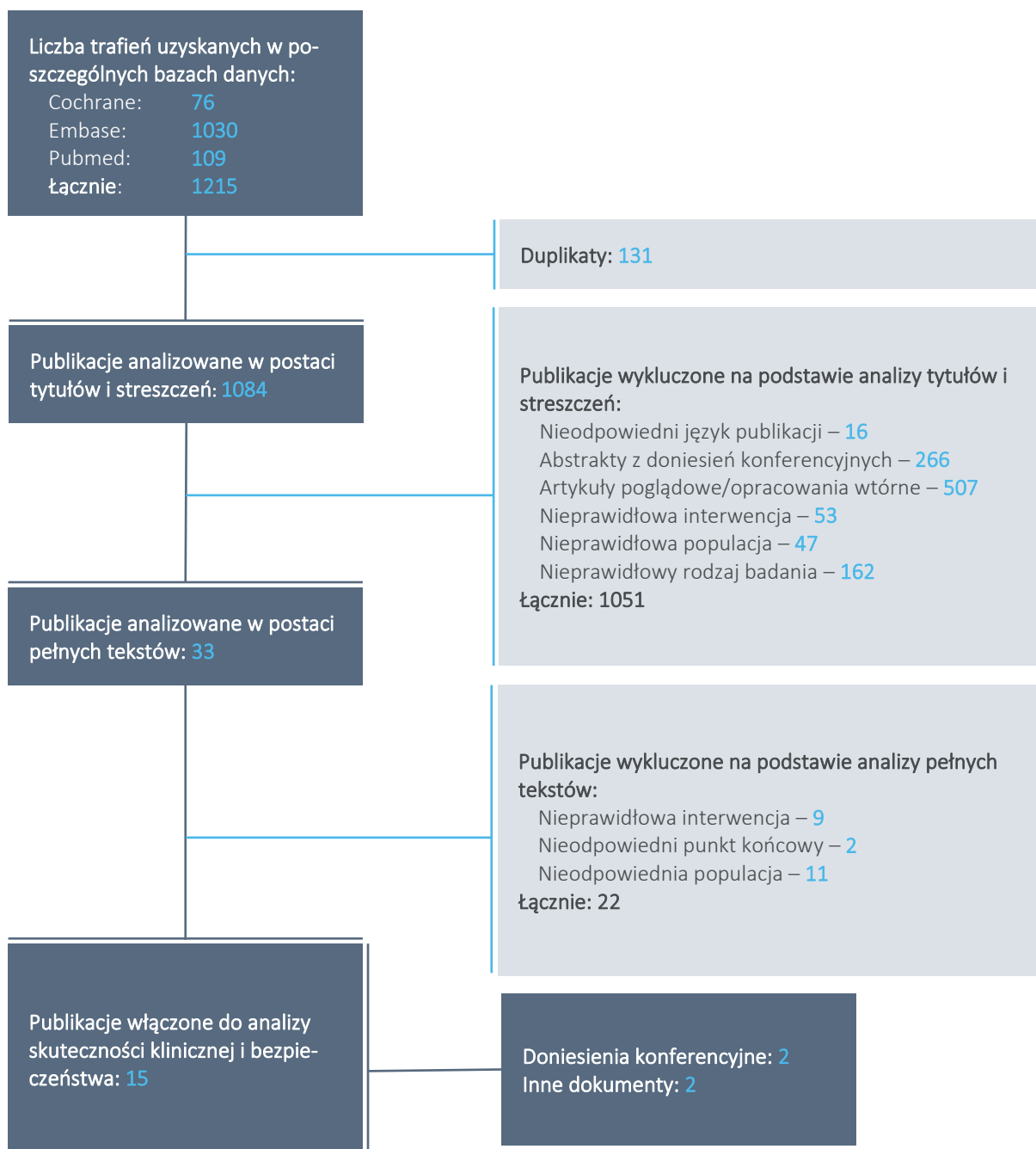
Analiza tytułów i streszczeń objęła 1084 pozycje, spośród których 1051 wykluczono na tym etapie – 16 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 266 było doniesieniami konferencyjnymi, a 507 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 162 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 53 badania oceniały niewłaściwą interwencję, a 47 zostało przeprowadzonych w nieodpowiedniej populacji.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 33 publikacje, spośród których 22 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Wśród wykluczonych publikacji, 11 opisywało badania przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji chorych, w 9 oceniano niewłaściwą interwencję, a w 2 pracach przedstawiono wyniki oceny punktów końcowych innych, niż poszukiwane.

W wyniku opisanego wyżej procesu selekcji zidentyfikowano 11 pełnotekstowych publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia, w których przedstawiono wyniki 2 badań klinicznych (eksperymentalnych) bez grupy kontrolnej oraz 5 badań obserwacyjnych. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych artykułów spełniających kryteria włączenia do analizy własnej. W przeszukiwaniu doniesień konferencyjnych z badań spełniających kryteria włączenia zidentyfikowano ponadto 2 abstrakty prezentujące zaktualizowane wyniki lub inne uzupełniające dane z włączonych badań; dodatkowe wyniki jednego z włączonych badań były zawarte również w sprawozdaniu oceniającym EMA.

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono poniżej, na diagramie PRISMA (*Li-berati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych, oceniających pembrolizumab.



W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono badań z grupą kontrolną pozwalających na przeprowadzenie bezpośredniego porównania pembrolizumabu z odpowiednim komparatorem (dostarlimabem) w populacji docelowej, ani na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną. Zgodnie z zaleceniami AOTMiT rozważono zatem przeprowadzenie

porównania pośredniego względem dostarlimabu z wykorzystaniem innych metod wymienionych w Wytycznych HTA (AOTMIT 2016). Na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, Zleceniodawca udostępnił

[REDACTED]. W celu weryfikacji czułości strategii wyszukiwania zastosowanej przez autorów [REDACTED] dla obu analizowanych leków, przeprowadzono również własne wyszukiwanie systematyczne danych źródłowych dla dostarlimabu – zostało ono szczegółowo opisane w załączniku.

łącznie kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w analizie klinicznej spełniło 15 prac źródłowych – 11 artykułów pełnotekstowych, 2 doniesienia konferencyjne i 2 dokumenty innego rodzaju (sprawozdanie oceniające EMA i niepublikowany raport [REDACTED]), w których prezentowano wyniki 2 badań klinicznych, 5 badań obserwacyjnych i 1 porównania pośredniego:

- badanie kliniczne KEYNOTE-158: publikacje *Marabelle 2020*, *Maio 2022*, *O'Malley 2022a*, *O'Malley 2022b* oraz doniesienia konferencyjne *O'Malley 2019*, *O'Malley 2022c* i dokument EMA (*EPAR Keytruda 2022*);
- badanie kliniczne *Bellone 2022*: publikacje *Bellone 2022*, *Bellone 2021*;
- badania obserwacyjne: *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, ECHO (publikacja *Kelkar 2023*), *Manning-Gelst 2022* i *Toboni 2023*;
- [REDACTED].

Szczegółową listę publikacji włączonych do analizy klinicznej, listę publikacji pełnotekstowych wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów z przyczynami wykluczenia oraz listę analizowanych doniesień konferencyjnych z opublikowanych badań włączonych do analizy, które nie spełniły kryteriów kwalifikacji do przeglądu, również z przyczynami wykluczenia, zamieszczono w załączniku.

5 Badania kliniczne (eksperymentalne)

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniły dwie próby kliniczne, w których ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii i odpowiednim schemacie dawkowania, u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (EC; ang. *endometrial cancer*) z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR): KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*.

Oba badania były prospektywnymi badaniami klinicznymi II fazy (eksperymentalnymi), bez grup kontrolnych (badania jednoramienne), przeprowadzonymi bez zaślepienia (*open-label*) – podtyp IID w klasyfikacji AOTMIIT (*AOTMIIT 2016*). Szczegółową, tabelaryczną charakterystykę badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* zamieszczono w załączniku. Podstawowe cechy metodyki badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka metodyki badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIIT/ punktacja NICE	Okres obserwacji (najdłuższy dostępny)	Moc statystyczna	Liczba pacjentek z MSI-H/dMMR aEC (największa dostępna)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
KEYNOTE-158	Nie dotycząca przewagi ani równoważności (brak grupy kontrolnej)	IID / 7/8	Mediana: 54,5 mies.†	Brak założeń	94 [^]	Zgodnie z otrzymanym leczeniem	38 (15 krajów)‡	Merck Sharp & Dohme LLC
<i>Bellone 2022</i>	Nie dotycząca przewagi ani równoważności (brak grupy kontrolnej)	IID / 6/8	Mediana: 25,8 mies.	Zakładana: 90%	24	Zgodnie z otrzymanym leczeniem	1 (USA)	Yale University, Merck-US [#]

† podano okres obserwacji w analizie z najpóźniejszą datą odcięcia danych; okres obserwacji był zróżnicowany w poszczególnych publikacjach, w których analizowano nieco inaczej utworzone podgrupy chorych MSI-H/dMMR EC (różne wyjściowe kohorty), przy różnych datach odcięcia danych do analiz;

[^] badanie miało charakter kohorty otwartej, tj. analizy aktualizowane przy kolejnych datach odcięcia obejmowały nowe pacjentki (rekrutacja do badania jest nadal w toku), ponadto w analizach skuteczności na ogół uwzględniano chore z wymaganym minimalnym czasem od włączenia do badania (szczegóły podano w kolejnej tabeli);

‡ dotyczy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohort D i K; całe badanie KEYNOTE-158, przeprowadzone w populacji ze zróżnicowanymi guzami litymi, obejmowało większą liczbę ośrodków;

[#] badanie zostało zainicjowane przez Uniwersytet Yale i prowadzone przy wsparciu producenta leku, którego rolą było dostarczenie pembrolizumabu; środki finansowe pochodziły z grantów różnych instytucji i organizacji – patrz: szczegółowa charakterystyka badania *Bellone 2022* w Załączniku

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Badanie KEYNOTE-158 było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem typu „koszykowego” (ang. *basket trial*), w którym pembrolizumab był testowany w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Pacjenci mogli być kwalifikowani do jednej z 13 kohort, na podstawie typu guza (kohorty A–J) lub obecności określonego biomarkera (kohorty K–M); chore z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC mogły być kwalifikowane, jako podgrupa, do kohort: D (EC, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego), K (guzy lite MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego) i L (guzy lite MSI-H/dMMR u chorych pochodzenia chińskiego, z Chin kontynentalnych). Do analizy własnej włączono publikacje, w których opisano wyniki leczenia subpopulacji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC. W dostępnych pracach opisano wyniki leczenia w podgrupie kohorty K oraz w połączonych podgrupach kohort D i K. Natomiast próba *Bellone 2022* była niewielkim badaniem pilotażowym, przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku klinicznym w USA, w pojedynczej kohorcie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC po wcześniejszym leczeniu standardowym; głównym celem tego badania była ocena efektów leczenia pembrolizumabem w podgrupach pacjentek z guzami o odmiennych cechach molekularnych (nowotwory „Lynch-like” versus sporadyczne), niemniej dostępne były również wyniki dla całej analizowanej populacji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Opisywane badania cechują się ograniczeniami jakości typowymi dla badań bez randomizacji i grup kontrolnych (patrz: Ograniczenia), w obu przypadkach są to jednak badania prospektywne, prowadzone według szczegółowych protokołów, z długookresową obserwacją pacjentek i oceną punktów końcowych o wadze krytycznej dla podejmowania decyzji wg GRADE (patrz: *APD Keytruda 2024*). W skali dedykowanej ocenie badań jednoramiennych (NICE) oba badania otrzymały oceny wysokie, w przypadkach obu prób obniżone o brak potwierdzenia konsekwentności rekrutacji do badania, a badanie *Bellone 2022* – także z powodu przeprowadzenia badania w tylko jednym ośrodku: KEYNOTE-158 – 7 punktów, *Bellone 2022* – 6 punktów, na 8 możliwych.

Zestawienie zakresu danych zawartych we włączonych pracach źródłowych (publikacjach pełnotekstowe, doniesienia konferencyjne, dokumentacja rejestracyjna) z badań klinicznych KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* zawarto w kolejnej tabeli. Wyniki próby KEYNOTE-158 podano dla różnych dat odcięcia danych. Obserwacja pacjentek w obu badaniach klinicznych jest nadal kontynuowana (*NCT02628067*, *NCT02899793*). W dostępnych źródłach z badania KEYNOTE-158 opisano podgrupy chorych liczące od 49 do 94 pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC (w zależności od zakresu źródłowych kohort, ocenianych punktów końcowych i daty odcięcia danych do analizy), a z badania *Bellone 2022* – wyniki wszystkich 24 pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC włączonych do tej próby. Mediana okresu

obserwacji w analizie z badania KEYNOTE-158 z najpóźniejszą datą odcięcia wyniosła 54,5 miesiąca, a w badaniu *Bellone 2022* – 25,8 miesiąca. W obu włączonych badaniach klinicznych oceniono klinicznie istotne punkty końcowe: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo; w badaniu KEYNOTE-158 oceniono także jakość życia związaną ze zdrowiem.

Tabela 11. Źródła danych prezentujące wyniki badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji	Najważniejsze dane ekstrahowane do analizy	N
Połączone podgrupy pacjentek z MSI-H/dMMR aEC z kohort D (EC) i K (zaawansowane guzy MSI-H/dMMR)					
KEYNOTE-158	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019[^]</i>	06.12.2018	Mediana 24 mies. (zakres: 0,5; 34)	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS ORR, DoR bezpieczeństwo[#] 	49
	<i>O'Malley 2022a</i>	05.10.2020	<u>Analiza skuteczności:</u> ≥26 tyg. od daty włączenia Mediana 42,6 mies. (zakres: 6,4; 56,1)‡	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS ORR, DoR, TTR 	79
			<u>Analiza bezpieczeństwa:</u> bd.	bezpieczeństwo	90
	<i>O'Malley 2022b</i>		<u>Analizy w populacji oceny PROs:</u> Główny, predefiniowany okres obserwacji: 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia Dostępne dane: do 111 tygodnia Mediana 14,2 mies. (zakres: 0,5; 56,1)†	QoL	84
	<i>O'Malley 2022c[^]</i>	12.01.2022	Mediana 54,5 mies. (zakres: 14,7; 71,4)‡	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS ORR, DoR bezpieczeństwo 	94
Podgrupa z EC z kohorty K (guzy MSI-H/dMMR)					
	<i>Maio 2022, EPAR, Keytruda 2022</i>	05.10.2020	<u>Analiza skuteczności:</u> ≥6 mies. od daty włączenia Mediana 16,6 mies. (zakres: 1,5; 51,7)† Średnia 24,4 mies. (SD: 18,4)†	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS ORR, DoR, TTR 	68
	<i>EPAR, Keytruda 2022</i>	15.10.2021	<u>Analiza skuteczności:</u> ≥6 mies. od daty włączenia Mediana 21,9 mies. (zakres: 1,5; 64,0)† Średnia 28,3 mies. (SD: 21,1)†	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS ORR, DoR, TTR 	83
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i>	23.11.2020	Mediana 25,8 mies. (zakres: 3,6; 48,1); 642,2 osobo-miesiący	<ul style="list-style-type: none"> OS PFS ORR bezpieczeństwo 	24

† opisano jako czas od podania pierwszej dawki leku do zgonu lub daty odcięcia danych do analizy;

‡ opisano jako czas od podania pierwszej dawki leku do daty odcięcia danych do analizy;

[^] doniesienie konferencyjne;

[#] dane dotyczące bezpieczeństwa w poszukiwanej podgrupie chorych były dostępne tylko w doniesieniu konferencyjnym *O'Malley 2019* (w publikacji *Marabelle 2020* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa wyłącznie w szerszej kohorcie z guzami MSI-H/dMMR)

W obu omawianych badaniach analizy wyników przeprowadzono zgodnie z otrzymanym leczeniem (ang. *All Subjects as Treated*), w populacjach pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu w ramach badania. Dodatkowo w części dostępnych analiz z badania KEYNOTE-158 analizy skuteczności wykonywano w zawężonej populacji chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu i zostały włączone do badania ≥ 6 miesięcy (*Maio 2022, EPAR Keytruda 2022*) / ≥ 26 tygodni (*O'Malley 2022a*) przed odcięciem danych do analizy [zmodyfikowana populacja ASaT, dalej: mASaT]; w pozostałych publikacjach z badania KEYNOTE-158 oraz w badaniu *Bellone 2022* populacja analiz bezpieczeństwa była tożsama z populacją analiz skuteczności. Czas utrzymywania się odpowiedzi analizowano w grupach chorych, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (całkowita lub częściowa; ang. *responders*). Z kolei populacje analiz w ocenie jakości życia (tylko badanie KEYNOTE-158, publikacja *O'Malley 2022b*) obejmowały chore, które wypełniły dany kwestionariusz w poszczególnych punktach czasowych obserwacji.

Ogółem we włączonych badaniach kompletność obserwacji pozostawała na bardzo wysokim poziomie – pacjentki były obserwowane także po przerwaniu lub ukończeniu leczenia w badaniu: populacje chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku obejmowały 100% w analizach z badania KEYNOTE-158 i 96% w badaniu *Bellone 2022* (po rozpoczęciu leczenia wykluczono 1 pacjentkę, u której w wyniku dodatkowych testów stwierdzono guza z niską niestabilnością mikrosatelitarną; ostatecznie wyniki analizowano zatem w populacji 100% chorych spełniających kryteria włączenia, które rozpoczęły leczenie). Analizy skuteczności z badania KEYNOTE-158, z których wyłączono najpóźniej zrekrutowane (najkrócej obserwowane) pacjentki, objęły 86% i 88% chorych, które rozpoczęły leczenie (odpowiednio publikacje *Maio 2022* i *O'Malley 2022a*), niemniej analiza najbardziej aktualna (*O'Malley 2022c*) uwzględniała już 100% leczonych chorych.

W dniu odcięcia danych do najbardziej aktualnej analizy z badania KEYNOTE-158 (*O'Malley 2022c*) 23% pacjentek ukończyło pełen kurs leczenia pembrolizumabem, 71% przerwało leczenie, a 5% pozostawało w terapii. W publikacjach z badania *Bellone 2022* nie podano analogicznych danych o statusie pacjentek. Dostępne dane dotyczące przepływu i statusu chorych w dniu odcięcia danych do analiz przedstawiono w tabeli.

Tabela 12. Przepływ chorych w badaniach klinicznych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Źródło	KEYNOTE-158					Bellone 2022	
	Połączone podgrupy pacjentek z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K			Podgrupa z aEC z kohorty K		Bellone 2022, Bellone 2021	
	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i>	<i>O'Malley 2022a</i>	<i>O'Malley 2022b</i>	<i>O'Malley 2022c</i>	<i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i>	<i>EPAR Keytruda 2022</i>	
Skrining	bd.		bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Pacjenci włączeni do badania, którzy przyjęli ≥ 1 dawki pembrolizumabu, N	233 [pacjenci z zaawansowanymi guzami MSI-H/dMMR z kohort A-K]		90 [pacjentki z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K]	94 [pacjentki z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K]	351 [pacjenci z zaawansowanymi guzami MSI-H/dMMR – kohorta K]	bd.	25
Pacjentki z MSI/H/dMMR EC, które przyjęły ≥ 1 dawkę pembrolizumabu, N	49		90	94	79	bd.	25
Wykluczenie z badania, n (%)	bd.		0	0	0	0	▪ Brak statusu MSI-H: 1 (4,0%*)
Analiza skuteczności, n (%)	49 (100%)	79 (87,8%*)	84 (93,3%*)^	94 (100%)	68 (86,1%*)	83 (bd.)	24 (96,0%*)
Analiza bezpieczeństwa, n (%)	49 (100%)#	90 (100%)	nd.§	94 (100%)	nd.†	nd.†	24 (96,0%*)
Status leczenia w dniu odcięcia danych do analizy, n (%*)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu: 20 (22,2%) ▪ Przerwanie leczenia: 52 (57,8%) <ul style="list-style-type: none"> – PD†: 37 (41,1%) – AE: 6 (6,7%) – wycofanie się pacjentki: 5 (5,6%) – CR: 2 (2,2%) – decyzja lekarza: 2 (2,2%) ▪ Leczenie ukończone: 18 (20,0%) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu: 5 (5%) ▪ Przerwanie leczenia: 67 (71%) ▪ Leczenie ukończone: 22 (23%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu: 20 (25,3%) ▪ Przerwanie leczenia: 42 (53,2%) <ul style="list-style-type: none"> – PD†: 31 (39,2%)* – AE: 4 (5,1%) – wycofanie się pacjentki: 4 (5,1%) – CR: 1 (1,3%) – decyzja lekarza: 2 (2,5%) ▪ Leczenie ukończone: 17 (21,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W leczeniu: 10 (12,0%) ▪ Przerwanie leczenia: 56 (67,5%) <ul style="list-style-type: none"> – PD†: 43 (51,8%)* – AE: 6 (7,2%) – wycofanie się pacjentki: 4 (4,8%) – CR: 2 (2,4%) – decyzja lekarza: 1 (1,2%) ▪ Leczenie ukończone: 17 (20,5%) 	bd.

* obliczono na podst. dostępnych danych;

† nie wyodrębniono wyników oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych z EC;

‡ progresja kliniczna lub radiologiczna;

§ publikacja nie zawiera danych dotyczących bezpieczeństwa;

dane dotyczące bezpieczeństwa w poszukiwanej podgrupie chorych były dostępne tylko w doniesieniu konferencyjnym *O'Malley 2019* (w publikacji *Marabelle 2020* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa wyłącznie w szerszej kohorcie z guzami MSI-H/dMMR);

^ ocena QoL

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W przypadku obu badań klinicznych szczegółowe kryteria selekcji pacjentów zostały określone w protokołach, które zostały udostępnione jako załączniki do publikacji. Jak zaznaczono w poprzednim rozdziale, próba KEYNOTE-158 była badaniem typu „koszykowego”, kwalifikującego pacjentów z guzami różnego typu, w tym pacjentki z zaawansowanym, wcześniej leczonym MSI-H/dMMR EC jako możliwą do wyodrębnienia podgrupą. Badanie *Bellone 2022* przeprowadzono w populacji w całości odpowiadającej kryteriom włączenia do przeglądu własnego.

Do obu badań kwalifikowano dorosłe chore z potwierdzonym rozpoznaniem raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR), w stadium zaawansowanym – nieuleczalnym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego, z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST (wersja 1.1). Do badania KEYNOTE-158 kwalifikowano chore, u których doszło do niepowodzenia, tj. progresji lub nietolerancji, leczenia I linii (w tym leczenie adiuwantowe lub neoadiuwantowe, o ile zostało ukończone do roku przed aktualną wznową); konieczne było wcześniejsze wystąpienie progresji lub nietolerancji terapii o wykazanej skuteczności klinicznej, ale nie określono maksymalnej liczby wcześniejszych terapii. W badaniu *Bellone 2022* mogły uczestniczyć pacjentki z rakiem nawrotowym lub przerzutowym (bez możliwości leczenia radykalnego), w progresji po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie chemioterapii, poza którym pacjentki kwalifikowane do badania mogły uprzednio przyjąć do czterech innych linii leczenia. Udział w obu badaniach klinicznych uwarunkowany był zachowaną sprawnością (ECOG 0 lub 1) i adekwatną czynnością istotnych narządów.

Do obu badań nie kwalifikowano pacjentek z mięsakami lub guzami pochodzenia mezenchymalnego. Pacjentki kwalifikowane do badania nie mogły być uprzednio leczone immunoterapią anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PDL2, anty-CTLA-4 ani inną, ukierunkowaną na szlaki ko-stymulacji komórek T lub punktów kontrolnych układu odpornościowego. Inne wcześniejsze terapie były dopuszczone pod warunkiem zachowania odpowiedniego odstępu. Z obu badań wykluczano chore z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto protokoły obu badań nakładały duże ograniczenia na możliwość kwalifikacji chorych z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi stanami wymagającymi konieczności stosowania immunosupresji, jak również chorych z określonymi zakażeniami. W pozostałym zakresie kryteria włączenia obu badań zawierały warunki typowe dla badań klinicznych, takie jak wykluczenie

ciąży i karmienia piersią oraz poważnych chorób/stanów mogących zakłócić ocenę efektów leczenia stosowanego w badaniu lub rozumienie i przestrzeganie przez pacjenta procedur badania.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia do/z badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* opisano w tabelarycznych charakterystykach tych badań, zamieszczonych w Załączniku. Najważniejsze kryteria selekcji zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

	KEYNOTE-158 [na podstawie protokołu badania]	<i>Bellone 2022</i> [na podstawie protokołu badania]
Kryteria włączenia		
Wiek	≥18 lat	≥18 lat
Rozpoznanie, stadium zaawansowania, wcześniejsze linie leczenia systemowego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie zaawansowanego (nieresekcyjnego i/lub przerzutowego), nieuleczalnego guza litego (z wyłączeniem nowotworów okrężnicy). ▪ <u>Kohorty, do których mogły być włączane pacjentki z MSI-H/dMMR aEC*</u>: <ul style="list-style-type: none"> – kohorta D – rak endometrium, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego#; – kohorta K – jakiegokolwiek zaawansowany guz lity MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego+; – kohorta L – jakiegokolwiek zaawansowany guz lity dMMR lub MSI-H u pacjenta pochodzenia chińskiego z Chin kontynentalnych^. ▪ Progresa choroby w trakcie wcześniejszego leczenia standardowego I linii. Włączano pacjentów, u których doszło do progresji lub nietolerujących terapii o wykazanej skuteczności klinicznej; nie określono maksymalnej liczby wcześniejszych terapii; wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe mogło nie być traktowane jako leczenie standardowe pierwszej lub drugiej linii, o ile nie zostało ukończony do 12 miesięcy przed wystąpieniem aktualnej wznowy. ▪ Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), w niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka endometrium, w nawrocie lub z przerzutami, w udokumentowanej progresji po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie standardowej chemioterapii, stosowanym w leczeniu raka nawrotowego lub przerzutowego (choroba niemożliwa do leczenia radykalnego). ▪ Pacjentki mogły (lecz nie było to wymagane) przyjąć do 4 dodatkowych linii leczenia. ▪ Rak endometrium o typie histologicznym gruczolakoraka endometrioidalnego, gruczolakoraka surowiczego, raka jasnokomórkowego, raka nieodróżnicowanego, raka nabłonkowego mieszanokomórkowego lub gruczolakoraka bliżej nieokreślonego (NOS). ▪ Guz wykazujący ultramutację (mutacja POLE/POLD1) i/lub hipermutację (z uwagi na defekt genów MMR) w reprezentatywnej próbce guza pierwotnego lub przerzutu w badaniu NGS CGP (badanie w laboratorium Foundation Medicine) i/lub w standardowej ocenie MSI DNA opartej na PCR lub IHC. ▪ Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1.
Stan ogólny	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0 lub 1 ▪ Oczekiwane przeżycie ≥3 miesięcy ▪ Zachowana czynność narządów, wg wskaźników laboratoryjnych‡ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG 0 lub 1 ▪ Zachowana czynność narządów, wg wskaźników laboratoryjnych‡
Udostępnienie próbek do dalszych analiz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udostępnienie próbki tkanki guza do analizy biomarkerów, możliwej do oceny, pobranej z guza, który nie był uprzednio poddany napromienianiu; przestana próbka musiała być w całości pobrana z pojedynczego guza, w ilości i jakości wystarczającej do oceny wszystkich wymaganych biomarkerów głównych (tj. ekspresji PD-L1, punktacji GEP i statusu MSI-H). 	–
Inne	Brak ciąży, karmienia piersią; w przypadku kobiet zdolnych do rozrodu – zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.	Brak ciąży, karmienia piersią; w przypadku kobiet zdolnych do rozrodu – zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

	KEYNOTE-158 [na podstawie protokołu badania]	Bellone 2022 [na podstawie protokołu badania]
	Kryteria wykluczenia	
Inne/wcześniejsze terapie, szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejszy udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym pembrolizumabu lub wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PDL2 lub jakąkolwiek innym immunomodulującym przeciwciałem monoklonalnym (w tym ipilimumabem lub innym przeciwciałem lub lekiem swoiście ukierunkowanym na szlaki ko-stymulacji komórek T lub punktów kontrolnych układu odpornościowego). ▪ Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek przeciwciałem monoklonalnym lub terapia eksperymentalna w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub nieustąpienie AEs spowodowanych stosowaniem przeciwciała monoklonalnego (do ≤ 1 stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego). ▪ Chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej lub radioterapia w ciągu 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub nieustąpienie AEs spowodowanych stosowaniem tych terapii (do ≤ 1 stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego, z wyjątkiem neuropatii lub łysienia – do ≤ 2 stopnia). ▪ Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających planowane rozpoczęcie leczenia w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie niwolumabem, pembrolizumabem lub innym przeciwciałem anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PDL2 lub anty-CTLA-4, lub też innym przeciwciałem lub lekiem swoiście ukierunkowanym na szlaki ko-stymulacji komórek T lub punktów kontrolnych układu odpornościowego. ▪ Stosowanie eksperymentalnego leku lub wyrobu medycznego w ciągu 4 tygodni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki leku w badaniu. ▪ Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać radioterapię z powodu EC; mogła ona obejmować napromienianie miednicy, radioterapię szerokopółową miednicy/okołoaoortalnych węzłów chłonnych, brachyterapię dopochwową i/lub radioterapię paliatywną; ale musiała ona zostać zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. ▪ Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać hormonoterapię z powodu EC, ale musiała ona zostać przerywana co najmniej tydzień przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. ▪ Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać leczenie farmakologiczne z powodu EC, w tym chemioterapię, leczenie biologiczne/ukierunkowane molekularnie, immunoterapię. Wszystkie terapie musiały zostać przerwane co najmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, a terapie eksperymentalne – co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Chemioterapia stosowana jednocześnie z napromienianiem wstępnym (w celu zwiększenia radiowrażliwości komórek nowotworowych) była liczona jako schemat systemowej chemioterapii. ▪ Wymagany był odstęp co najmniej 4 tygodni od dużego zabiegu chirurgicznego. ▪ Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających planowane rozpoczęcie leczenia w badaniu.
Choroby autoimmunologiczne	<p>Aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego, w ciągu ostatnich 2 lat (z wyjątkiem leczenia zastępczego – tyroksyną lub insuliną – lub leczenia zastępczego kortykosteroidami w dawkach fizjologicznych, z powodu niedoczynności kory nadnerczy/przysadki).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Choroba autoimmunologiczna, aktywna lub w wywiadzie – z możliwością nawrotu, która mogłaby wpłynąć na czynność istotnego narządu lub wymagająca leczenia immunosupresyjnego systemowymi kortykosteroidami, w tym (ale nie wyłącznie): wywiad immunozależnej choroby neurologicznej, stwardnienie rozsiane, autoimmunologiczna (demielinizująca) neuropatia, zespół Guillaina-Barrégo, miaśnienia rzekomoporażna, układowa choroba autoimmunologiczna – jak toczeń rumieniowaty układowy, choroby tkanki łącznej, twardzina, nieswoiste zapalenie jelit, choroba Crohn’a, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby; w wywiadzie zespół toksycznej nekrolizy naskórka, zespół Stevensa i Johnsona lub zespół fosfolipidowy. ▪ Dozwolone było włączanie pacjentek z bielactwem, niedoborami hormonalnymi (w tym niewydolnością tarczycy) leczonymi hormonalną terapią zastępczą, w tym kortykosteroidami w dawkach fizjologicznych. ▪ Pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów i innymi chorobami zwyrodnieniowymi stawów, zespołem Sjögrena oraz łuszczycą kontrolowaną leczeniem miejscowym oraz chore z dodatnimi wynikami badań

	KEYNOTE-158 [na podstawie protokołu badania]	Bellone 2022 [na podstawie protokołu badania]
Inne choroby/stany wymagające leczenia immunosupresyjnego lub związane z immunosupresją	<ul style="list-style-type: none"> Przyjęty allogeniczny przeszczep tkanki lub narządu litego. Niedobory odporności lub stosowanie steroidów systemowych w ciągu tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia w badaniu. 	<p>serologicznych (takich jak badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwjądrowych lub przeciwciał przeciwtrądzicowych), powinny zostać poddane ocenie zajęcia narządu docelowego i potencjalnej potrzeby stosowania leczenia systemowego, ale w przeciwnym wypadku nie powinny być dyskwalifikowane.</p> <ul style="list-style-type: none"> Stan wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami (ekwiwalent >10 mg prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w okresie 14 dni od podania leku w badaniu). Dozwolono przyjęcie krótkiego kursu kortykosteroidów w celu profilaktycznym (np. alergii na środek kontrastowy) lub w leczeniu schorzeń innych niż autoimmunologiczne; stosowanie systemowych kortykosteroidów w leczeniu zastępczym, w dawkach fizjologicznych; stosowanie kortykosteroidów miejscowo, do oczu, śródstawowo, donosowo i wziewnych; stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów oraz w leczeniu substytucyjnym niedoczynności kory nadnerczy w dawce dziennej równoważnej <10 mg prednizonu, pod warunkiem nieobecności aktywnej choroby autoimmunologicznej.
Umiejscowienie przerzutów	<ul style="list-style-type: none"> Znane, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (pacjenci z uprzednio leczonymi przerzutami do mózgu mogli być włączani do badania pod warunkiem stabilności przerzutów, braku nowych zmian lub powiększania się dotychczas stwierdzanych zmian oraz niestosowania steroidów w ciągu co najmniej ostatniego tygodnia) i/lub nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych (bez wyjątków). 	<ul style="list-style-type: none"> Znane, aktywne przerzuty do mózgu lub nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, z wyłączeniem: przerzutów, które były leczone, bez cech progresji w badaniu TK lub MRI przed podaniem pierwszej dawki pembrolizumabu oraz braku konieczności stosowania systemowych kortykosteroidów w dawkach immunosupresyjnych (ekwiwalent >10 mg prednizonu dziennie) co najmniej w ciągu tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia w badaniu.
Inne nowotwory	<ul style="list-style-type: none"> Inny znany nowotwór złośliwy w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania, z wyjątkiem lezonego radykalnie raka podstawnokomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry i/lub poddanych radykalnej resekcji raków <i>in situ</i> (odstępstwa od tego mogły zostać dopuszczone w przypadku chorych z udokumentowanym zespołem Lyncha lub innymi defektami mechanizmów naprawy DNA). Znany glejak wielopostaciowy pnia mózgu. Rozpoznanie czerniaka lub NDRP (możliwość kwalifikacji wyłącznie do kohorty M). 	<ul style="list-style-type: none"> Inny znany nowotwór złośliwy, progresujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich pięciu lat, z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego skóry i raka kolczystokomórkowego skóry po leczeniu potencjalnie radykalnym lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>. Wcześniejsze rozpoznanie inwazyjnego nowotworu złośliwego (z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, po przebyciu potencjalnie radykalnej terapii oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>), przy braku minimum 3-letniego okresu wolnego od choroby.
Choroby zakaźne i zapalne	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego. Znane zakażenie HIV, HBV lub HCV. Aktywna gruźlica w wywiadzie. W wywiadzie nieinfekcyjne zapalenie płuc, które wymagało stosowania steroidów lub toczące się zapalenie płuc. 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna infekcja, wymagająca stosowania systemowego leczenia dożylnego. W wywiadzie dodatni wynik testu w kierunku zakażenia HIV lub znany AIDS; dodatni wynik testu w kierunku zakażenia HBV lub HCV, wskazujący na infekcję ostrą lub przewlekłą. Aktywna gruźlica w wywiadzie. Nieinfekcyjne zapalenie płuc, wymagające stosowania steroidów w wywiadzie lub obecne zapalenie płuc.
Inne choroby/stany współistniejące lub przebyte	<ul style="list-style-type: none"> Przebyte lub obecne: stan, terapia, nieprawidłowość laboratoryjna, które mogłyby zakłócić ocenę wyników badania lub uczestnictwo pacjenta w badaniu w przewidzianym czasie jego trwania; lub udział w badaniu nie jest w najlepiej pojętym interesie pacjenta (w opinii badacza). 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z udokumentowaną aktywną lub ostrą uchyłkową chorobą jelit, ropniem wewnątrzbrzusznym, przetoką brzuszno-miedniczną, perforacją przewodu pokarmowego, niedrożnością przewodu pokarmowego i/lub wymagający pozajelitowego nawadniania lub odżywiania.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

KEYNOTE-158 [na podstawie protokołu badania]	Bellone 2022 [na podstawie protokołu badania]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Znane zaburzenia psychiatryczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych, które mogłyby zakłócać zdolność pacjenta do postępowania zgodnie z wymogami badania. ▪ Poważna nadwrażliwość (w stopniu ≥ 3) na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z substancji pomocniczych. ▪ Ciąża, karmienie piersią lub plany poczęcia dziecka w przewidywanym okresie trwania badania (licząc od wizyty skringingowej do 120 dni po ostatniej dawce leku). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niekontrolowana, współistniejąca choroba, w tym (ale nie wyłącznie) tocząca się lub aktywna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca i niestabilna dusznica bolesna, zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia psychiczne albo sytuacja socjalna, która mogłaby utrudniać przestrzeganie przez pacjentkę wymogów badania. ▪ Przebyte lub obecne: stan, terapia, nieprawidłowość laboratoryjna, które mogłyby zakłócić ocenę wyników badania lub uczestnictwo pacjenta w badaniu w przewidzianym czasie jego trwania; lub udział w badaniu nie jest w najlepiej pojętym interesie pacjenta (w opinii badacza). ▪ Znane zaburzenia psychiatryczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych, które mogłyby zakłócać zdolność pacjenta do postępowania zgodnie z wymogami badania. ▪ Nieustępujące zdarzenia niepożądane (do <1 stopnia nasilenia lub stanu poprzedzającego terapię) wcześniejszego leczenia chirurgicznego, radioterapii lub chemioterapii; z wyjątkiem neuropatii lub tętnienia – do <2 stopnia. ▪ Nadwrażliwość na pembrolizumab lub jego substancje pomocnicze. ▪ Poważna nadwrażliwość na jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. ▪ Ciąża, karmienie piersią lub plany poczęcia dziecka w przewidywanym okresie trwania badania (licząc od wizyty skringingowej do 120 dni po ostatniej dawce leku).

Kryteria włączenia do podgrup spełniających kryteria włączenia do analizy własnej	
Populacje/podgrupy ekstrahowane z poszczególnych publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Połączone podgrupy pacjentek z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K: <i>Marabelle 2020, O'Malley 2019, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b, O'Malley 2022c</i> ▪ Podgrupa z EC z kohorty K: <i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i>

- * wszystkie kohorty badania KEYNOTE-158 wymieniono w szczegółowej charakterystyce tabelarycznej badania (patrz: Załącznik);
- # po wejściu rekrutacji do kohort A-J w fazę „*biomarker enrichment*” kryterium kwalifikacji do kohorty D stanowiła ponadto obecność guza z dodatnim wynikiem oceny jednego lub większej liczby głównych biomarkerów (tj. ekspresji PD-L1 w określonym odsetku komórek guza, określonej, minimalnej punktacji GEP lub statusu MSI-H), na podstawie oceny w centralnym laboratorium;
- † po zakwalifikowaniu pierwszych 100 pacjentów dalszy nabór do tej kohorty był ograniczony do maksymalnie 20 chorych z danym typem guza MSI-H;
- ^ pacjenci pochodzenia chińskiego z Chin kontynentalnych nie mogli być kwalifikowani do pozostałych kohort badania, a pacjenci z rakiem okrężnicy musieli spełnić dodatkowe kryteria (które tu pominięto);
- ‡ patrz: szczegółowe kryteria włączenia/wykluczenia w charakterystykach tabelarycznych badań pierwotnych (Załącznik)

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dostępne analizy z badania KEYNOTE-158 obejmują grupy pacjentek o liczebności od 49 do 94 chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC (łącznie podgrupa z kohort D i K – od 49 do 94 chorych; podgrupa z kohorty K – 68 i 83 chore; w zależności od daty odcięcia do analizy i ocenianych punktów końcowych), a w badaniu *Bellone 2022* uwzględniono 24 chore. Zatem łącznie obie próby kliniczne obejmowały

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

(biorąc pod uwagę najbardziej aktualną analizę z badania KEYNOTE-158) 118 pacjentek, u których rozpoczęto leczenie pembrolizumabem.

Mediana wieku analizowanych grup z badania KEYNOTE-158 wynosiła 64–65 lat; w badaniu *Bellone 2022* podano średnią wieku w próbie, która wynosiła 69 lat i była wyższa od średniej dla podgrupy z kohorty K badania KEYNOTE-158, wynoszącej 64 lata. Większość pacjentek uwzględnionych we włączonych badaniach była rasy białej, odpowiednio 84% i 96% w podgrupie z kohorty K badania KEYNOTE-158 i badaniu *Bellone 2022*.

W momencie włączenia do badania KEYNOTE-158 zdecydowana większość pacjentek cierpiało na raka w stadium IV (98%), z przerzutami odległymi (cecha M1 wyjściowo u 96–98% pacjentek). W publikacji z badania *Bellone 2022* nie podano analogicznych informacji; u 54% chorych włączonych do tego badania EC rozpoznano pierwotnie w stadium FIGO I lub II.

Odsetek chorych z wyjściowo zachowaną, pełną sprawnością (ECOG 0) w analizowanych podgrupach z badania KEYNOTE-158 kształtował się w zakresie od 39 do 49%; analogiczne informacje z badania *Bellone 2022* nie były dostępne.

W większości przypadków, w których dokonano oceny ekspresji PD-L1 uzyskiwano wynik dodatni (CPS ≥ 1) – odpowiednio u 74–83% ocenionych chorych w podgrupach badania KEYNOTE-158 i u 71% pacjentek włączonych do badania *Bellone 2022*; należy jednak mieć na uwadze, że w podgrupach z badania KEYNOTE-158 ten biomarker oznaczono tylko w przypadku 14–26% analizowanych chorych. W próbie *Bellone 2022* u 75% chorych stwierdzono sporadyczne raki, a u pozostałych pacjentek – typu „Lynch-like”; analogiczne dane z badania KEYNOTE-158 nie były dostępne.

W badaniu KEYNOTE-158 47–49% analizowanych pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC zostało poddanych co najmniej dwóm wcześniejszym liniom leczenia. W obu badaniach co najmniej 1 linię leczenia otrzymały uprzednio wszystkie analizowane pacjentki. Radioterapię otrzymywało przed włączeniem do badania 65 do 68% chorych w analizowanych podgrupach badania KEYNOTE-158 i 62,5% pacjentek w badaniu *Bellone 2022*. Ponadto 86–71% chorych z badania KEYNOTE-158 było wcześniej leczonych chirurgicznie; analogicznej informacji nie podano dla badania *Bellone 2022* (wiadomo, że u 25% wykonano cytoredukcję interwałową w celu innym niż ocena stopnia zaawansowania nowotworu). Wszystkie pacjentki w opisywanych badaniach klinicznych zostały wcześniej poddane chemioterapii. Chemioterapię z udziałem pochodnej platyny przeszło 93% chorych analizowanych w badaniu KEYNOTE-158 (dane dostępne dla najszerzej z podgrup, dla populacji najbardziej aktualnej analizy) i wszystkie chore w próbie *Bellone 2022*.

Szczegółowe zestawienie wyjściowych charakterystyk demograficznych, klinicznych oraz dotyczących wcześniejszego leczenia chorych w opisywanych próbach klinicznych zaprezentowano w tabeli.

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka osób włączonych do badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

KEYNOTE-158						
Parametr	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K# EPAR Keytruda 2022 (N = 83)	Bellone 2022 (N = 24)	
	Marabelle 2020, O'Malley 2019 (N = 49)	O'Malley 2022a, O'Malley 2022b (N = 90)	O'Malley 2022c (N = 94)			
Charakterystyka demograficzna						
Wiek [lata]	Mediana	65	64	64	64	bd.
	Średnia (SD)	bd.	bd.	bd.	64,3 (8,7)	69 (10,2)
	Zakres	42–86	42–86	42–86	42–86	51–86
Rasa, n (%)	Biała				70 (84,3%)	23 (96,0%)
	Czarna				3 (3,6%)	1 (4,0%)
	Azjatycka				5 (6,0%)	0
	Inne/bd.	bd.	bd.	bd.	5 (6,0%)*	0
Region, n (%)	USA				16 (19,3%)	24 (100%)
	Inne				67 (80,7%)	0
Wyjściowa kohorta [^] , n (%)	D	11 (22%*)	11 (12%)	bd.	0	nd.
	K	38 (78%*)	79 (88%)	bd.	83 (100%)	nd.
Charakterystyka kliniczna						
Stadium choroby w momencie rozpoznania EC – FIGO, n (%)	I					12 (50,0%)
	II				bd.	1 (4,2%)
	III	bd.	bd.	bd.	bd.	8 (33,3%)
	IV					3 (12,5%)
Stadium choroby w momencie włączenia do badania – cecha M, n (%)	M0		4 (4%)	4 (4%)	2 (2,4%)	
	M1	bd.	86 (96%)	90 (96%)	81 (97,6%)	bd.
Stadium choroby w momencie włączenia do badania – ogółem, n (%)	IIIC				2 (2,4%)	
	IV	bd.	bd.	bd.	67 (80,7%)	bd.
	IVB				14 (16,9%)	
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	24 (49%*)	35 (39%)	42 (45%*)	38 (45,8%)	
	1	25* (51%)	55 (61%)	52 (55%)	45 (54,2%)	bd.
Suma najdłuższych wymiarów wszystkich zmian targetowych, mediana (zakres) [mm]		bd.	70,9 (11,8; 282,8)	bd.	71,1 (11,8; 282,8)	bd.

KEYNOTE-158						
Parametr	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K# EPAR Keytruda 2022 (N = 83)	Bellone 2022 (N = 24)	
	Marabelle 2020, O'Malley 2019 (N = 49)	O'Malley 2022a, O'Malley 2022b (N = 90)	O'Malley 2022c (N = 94)			
Podtyp histologiczny / stopień złośliwości, n (%)	Rak endometrioidalny: 26* (53%) Gruczolakorak: 21* (43%) Rak jasnokomórkowy: 1* (2%) Rak śluzowy: 1* (2%)	bd.	bd.	bd.	Gruczolakorak endometrioidalny: G1: 2 (8,3%) G2: 9 (37,5%) G3 ^f : 13 (54,2%)	
Ekspresja PD-L1, n/ N ocenionych (%)	PD-L1(+) [†]	bd.	17/23 (73,9%*)	bd.	10/12 (83,3%*)	17/24 (70,8%*)
	PD-L1(-) [†]		6/23 (26,1%*)		2/12 (16,7%*)	7/24 (29,2%*)
Typ guza pod względem cechy MSI-H, n (%)	Geminalny (zespół Lyncha)					0
	Lynch-like	bd.	bd.	bd.	bd.	6 (25,0%)
	Sporadyczny					18 (75,0%)
Wcześniejsze leczenie						
Liczba wcześniejszych linii leczenia	Mediana (zakres)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (1; 5)
	0, n (%)	bd.	1 (1%)	0	0	bd.
	1, n (%)	bd.	46 (51%)	49 (52%)	44 (53,0%)	bd.
	2, n (%)		20 (22%)	21 (22%)	20 (24,1%)	bd.
	3, n (%)	24* (49%)	14 (16%)	15 (16%)	13 (15,7%)	bd.
	4, n (%)		6 (7%)	9 (10%)	5 (6,0%)	bd.
	≥5, n (%)		3 (3%)		1 (1,2%)	bd.
Wcześniejsza RT, n (%)	bd.	61 (68%)	63 (67%)	54 (65,1%)	15 (62,5%)	
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)	bd.	56 (71%)	81 (86%)	71 (85,5%)	bd.	
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne – cytoredukcja interwałowa [‡] , n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	6/37 (25,0%)	
Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)	CTH ogółem				83 (100%)	24 (100%)
	karboplatyna	bd.	bd.	bd.	75 (90,4%)	24 (100%) [§]
	cisplatyna				2 (2,4%)	
	inna CTH				6 (7,2%)	bd.
Wcześniejsze leczenie systemowe, n/N terapii (% terapii)	CTH	bd.	bd.	bd.	bd.	32/37 (86,5%*)
	HT					5/37 (13,5%*)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Parametr	KEYNOTE-158				Bellone 2022 (N = 24)
	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K [#]	
	Marabelle 2020, O'Malley 2019 (N = 49)	O'Malley 2022a, O'Malley 2022b (N = 90)	O'Malley 2022c (N = 94)	EPAR Keytruda 2022 (N = 83)	
Wcześniejsza CTH neo/adiuwantowa, n (%)	bd.	bd.	25 (27%)	bd.	bd.
Wcześniejsza CTH wyłącznie neo/adiuwantowa, n (%)	bd.	bd.	10 (11%*)	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

charakterystyka wyjściowa podgrupy z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC była dostępna wyłącznie dla populacji analizy z datą odcięcia 15.10.2021 (dane z EPAR);

† PD-L1(+) – łączny wynik dodatni (ang. CPS – *Combined Positive Score*) ≥ 1 ; PD-L1(-) – CPS < 1 ;

‡ inna niż chirurgiczna ocena stopnia zaawansowania;

§ na podst. informacji w dyskusji wyników w publikacji *Bellone 2022*: 100% analizowanych chorych było wcześniej leczonych platyną (w charakterystyce wyjściowej podano wyłącznie liczby i odsetki poszczególnych schematów na liczbę wszystkich schematów CTH zastosowanych wcześniej w opisywanej kohorcie, bez informacji o liczbie lub % pacjentek leczonych poszczególnymi schematami);

^ dotyczy wyłącznie wielokohortowego badania Keynote-15;

£ w tym 9 gruczolakoraków endometrioidalnych, 2 raki surowicze (1 czysty, 1 mieszany), 1 rak jasnokomórkowy oraz 1 mięsakerak

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

Kwalifikacji do obu badań klinicznych, tak jak do proponowanego programu lekowego, podlegały dorosłe pacjentki z potwierdzonym rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaków, niekwalifikujące się do leczenia radykalnego. Do obu badań włączano pacjentki po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego, przy czym w programie doprecyzowano konieczność wystąpienia progresji EC w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, a kryteria włączenia do badań klinicznych sformułowano nieco szerzej, jako progresję po wcześniejszym leczeniu standardowym – co, z uwagi na fakt, iż dwulekowa chemioterapia z udziałem pochodnych platyny uznawana jest w analizowanej populacji chorych za leczenie standardowe I linii (por. *APD Keytruda 2024*), spowodowało, że wszystkie lub prawie wszystkie pacjentki we włączonych badaniach spełniały omawiane kryterium programu: 100% populacji badania *Bellone 2022* oraz $>90\%$ analizowanej podgrupy chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC w badaniu KEYNOTE-158 (dane dostępne dla podgrupy z kohorty K; *EPAR Keytruda 2022*) otrzymało wcześniejszą CTH z udziałem pochodnej platyny. Ponadto populacja obu badań klinicznych (w odniesieniu do badania KEYNOTE-158 – w zakresie analizowanej subpopulacji) obejmowała pacjentki z guzami ze zidentyfikowaną obecnością upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite instability high*, MSI-H), z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST (możliwa ocena odpowiedzi), w wieku co najmniej 18 lat, w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG, bez innych

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

nowotworów niekontrolowanych leczeniem, z adekwatną wydolnością narządową, określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych.

Do badań nie włączano pacjentek z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (włączano natomiast przypadki stabilnych przerzutów), protokoły nakładały także istotne ograniczenia na możliwość kwalifikacji chorych z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi stanami wymagającymi konieczności stosowania immunosupresji oraz pacjentek z określonymi zakażeniami – wymienione kryteria wykluczenia są typowe dla badań klinicznych immunoterapii prowadzonych w populacjach chorych z zaawansowanymi nowotworami, co nie powoduje wprowadzania analogicznych ograniczeń we wskazaniach rejestracyjnych (i nie musi powodować ograniczeń we wskazaniach refundacyjnych). Zgodnie z ChPL należy unikać ogólnoustrojowego stosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem podawania pembrolizumabu ze względu na możliwość ich wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność pembrolizumabu. Podobnie, zgodnie z ChPL po staranym rozważeniu ewentualnego zwiększonego ryzyka, pembrolizumab może być stosowany u wymienionych powyżej chorych pod warunkiem odpowiedniego postępowania (np. stabilizacji przerzutów do mózgu, wyleczenia aktywnych zakażeń).

Nieliczne różnice pomiędzy zapisami programu a zapisami protokołów badań klinicznych wystąpiły w przypadku wymienienia obniżenia sprawności do stopnia 2-4 w skali ECOG lub istotnego pogorszenia jakości życia jako kryteriów zakończenia leczenia pembrolizumabem (kryteria te wymieniono w programie, a nie wymieniono w protokołach badań, jakkolwiek w każdym momencie badań możliwe było przerwanie leczenia decyzją pacjentki lub lekarza, co obejmowało także sytuacje wymienione w programie).

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej odpowiednio reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego, a leczenie pembrolizumabem w programie będzie prowadzone w oparciu o zbliżone do przyjmowanych w dostępnych badaniach klinicznych warunki zakończenia terapii.

Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Program lekowy	KEYNOTE-158 [†]	Bellone 2022
Kryteria kwalifikacji		
Potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium \geq IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego	Do badania KEYNOTE-158 kwalifikowano pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozpoznaniem zaawansowanego (nieresekcyjnego i/lub przerzutowego), nieuleczalnego guza litego (z wyłączeniem nowotworów okrężnicy). Dane dla subpopulacji z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC pochodzą z podgrup włączonych do kohort D i K, w przypadku których obowiązywały następujące, dodatkowe kryteria kwalifikacji: kohorta D – rak endometrium, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego; kohorta K – jakiegokolwiek zaawansowany guz lity MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego. W momencie kwalifikacji do badania 2% chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC wykazywało nowotwór w stadium IIIC, a pozostałe 98% – w stadium przerzutowym (IV lub IVB; na podst. danych z <i>EPAR Keytruda 2022</i>).	Do badania kwalifikowano pacjentki z potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem raka endometrium o typie histologicznym gruczolakoraka endometrioidalnego, gruczolakoraka surowiczego, raka jasnokomórkowego, raka niezróżnicowanego, raka nabłonkowego mieszanokomórkowego lub gruczolakoraka bliżej nieokreślonego (NOS); w nawrocie lub z przerzutami, w udokumentowanej progresji po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie standardowej chemioterapii, stosowanym w leczeniu raka nawrotowego lub przerzutowego (choroba niemożliwa do leczenia radykalnego).
Niekwalifikowanie się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii	Do badania kwalifikowano wyłącznie chore z guzem nieresekcyjnym lub przerzutowym, który jednocześnie musiał być „nieuleczalny” – pacjentki w badaniu KEYNOTE-158 nie mogły się zatem kwalifikować do leczenia radykalnego (chirurgicznego ani radioterapii).	Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentki z chorobą nowotworową niemożliwą do leczenia radykalnego.
Wystąpienie progresji zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę	Jedno z kryteriów włączenia do badania stanowiła progresja choroby w trakcie wcześniejszego leczenia standardowego I linii. Włączano pacjentki, u których doszło do progresji lub nietolerujących terapii o wykazanej skuteczności klinicznej; nie określono maksymalnej liczby wcześniejszych terapii; wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe mogło nie być traktowane jako leczenie standardowe pierwszej lub drugiej linii, o ile nie zostało ukończono do 12 miesięcy przed wystąpieniem aktualnej wznowy. Zgodnie z charakterystyką wyjściową analizowanej subpopulacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, 90,4% pacjentek otrzymało wcześniejsze leczenie systemowe z udziałem karboplatyny, a 2,4% – cisplatyny. Inną chemioterapię, niż opartą o wymienione pochodne platyny otrzymało wcześniej 7,2% włączonych pacjentek.	Jedno z kryteriów włączenia do badania stanowiła progresja choroby po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie standardowej chemioterapii, stosowanym w leczeniu raka nawrotowego lub przerzutowego. Pacjentki mogły (lecz nie było to wymagane) przyjąć do 4 dodatkowych linii leczenia. Zgodnie z informacjami podanymi w publikacji wszystkie pacjentki włączone do badania (100%) były uprzednio leczone chemioterapią zawierającą platynę.
Zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i> , dMMR) lub wysokiej niestabilności	Dane dla subpopulacji z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC pochodzą z podgrup włączonych do kohort D i K, w przypadku których obowiązywały następujące, dodatkowe kryteria kwalifikacji: kohorta D – rak endometrium, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego; kohorta K – jakiegokolwiek zaawansowany guz lity MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego. Kwalifikacja do	Zgodnie z zapisami protokołu badania, kwalifikacji podlegały chore z guzem wykazującym ultramutację (mutacja POLE/POLD1) i/lub hipermutację (z uwagi na defekt genów MMR) w reprezentatywnej próbce guza pierwotnego lub przerzutu w badaniu NGS CGP (badanie w laboratorium Foundation Medicine) i/lub w standardowej ocenie MSI DNA opartej na PCR lub IHC. Niemniej, zgodnie

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Program lekowy	KEYNOTE-158†	Bellone 2022
mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability high</i> , MSIH) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu	kohorty K wymagała obecności guza MSI-H/dMMR, na podstawie lokalnej wyników oceny statusu MSI/MMR. W przypadku chorych zakwalifikowanych do kohort A–J (w tym – D) oceny statusu MSI/MMR dokonano retrospektywnie (w celu identyfikacji pacjentów z guzami MSI-H/dMMR wśród chorych włączonych do badania), metodą PCR (ocena 5 loci mononukleotydowych: BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27), w centralnym laboratorium.	z treścią dostępnych publikacji, u wszystkich pacjentek włączonych do przeprowadzonych analiz stwierdzono guza z MSI-H/dMMR. Guzy klasyfikowano jako MSI-H/dMMR w przypadku stwierdzenia braku ekspresji co najmniej 1 białka MMR (MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) w badaniu IHC i/lub w przypadku zmian wielkości co najmniej dwóch loci allelicznych wśród pięciu markerów mikrosatelitarnych (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) analizowanych metodą PCR. Poza konwencjonalną oceną IHC/PCR próbki tkanek guzów pobranych od pacjentek włączonych do badania poddano także sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS, ang. <i>Next-Generation Sequencing</i>) panelem wielogenowym (CGP, ang. <i>Comprehensive Genomic Profiling</i>) oraz sekwencjonowaniu całego genomu (WES, ang. <i>Whole Exome Sequencing</i>), w celu dokonania pełnej charakterystyki molekularnej, z uwzględnieniem TMB i innych sygnatur genomowych.
Możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST	Do badania włączano pacjentki z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), w niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej.	Do badania włączano pacjentki z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST (wersja 1.1).
Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii.	Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi było dozwolone i nie wliczało się do liczby zastosowanych terapii.	Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać hormonoterapię z powodu EC, która musiała zostać przerwana co najmniej tydzień przed rozpoczęciem leczenia w badaniu i była liczona jako wcześniejsza „linia” (13,5% ogółu wcześniejszych linii stanowiła HT); niemniej wszystkie pacjentki włączone do badania otrzymały wcześniejszą CTH opartą na pochodnej platyny, w związku z czym zaliczanie HT liczby wcześniejszych terapii nie powoduje różnicy pomiędzy populacją badania a populacją programu.
Wiek 18 lat i powyżej	Do badania włączano pacjentki w wieku 18 lat i powyżej	Do badania włączano pacjentki w wieku 18 lat i powyżej
Stan sprawności 0-1 według skali ECOG	Do badania włączano pacjentki w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG	Do badania włączano pacjentki w stanie sprawności 0-1 według skali ECOG
Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	Do badania nie włączano chorych z innym znanym nowotworem złośliwym w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania, z wyjątkiem leczonego radykalnie raka podstawnomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry i/lub poddanych radykalnej resekcji raków <i>in situ</i> (odstępstwa od tych wymogów mogły zostać dopuszczone w przypadku chorych z udokumentowanym zespołem Lynch lub innymi defektami mechanizmów naprawy DNA); chorych z glejakiem wielopostaciowym pnia mózgu, czerniakiem ani NDRP (możliwość kwalifikacji wyłącznie do kohorty M badania).	Do badania nie włączano chorych z innym znanym nowotworem złośliwym, progresującym lub wymagającym aktywnego leczenia w ciągu ostatnich pięciu lat, z wyłączeniem raka podstawnomórkowego skóry i raka kolczystokomórkowego skóry po leczeniu potencjalnie radykalnym lub raka szyjki macicy <i>in situ</i> . Z możliwości kwalifikacji do badania wykluczano również pacjentki z wcześniejszym rozpoznaniem inwazyjnego nowotworu złośliwego (z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, po przebyciu potencjalnie radykalnej terapii oraz raka szyjki macicy <i>in situ</i>), przy braku minimum 3-letniego okresu wolnego od choroby.

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Program lekowy	KEYNOTE-158†	Bellone 2022
Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii	Do badania włączano pacjentki z adekwatną wydolnością narządową, określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych.	Do badania włączano pacjentki z adekwatną wydolnością narządową, określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych.
Brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL	Zgodnie z aktualną ChPL (<i>ChPL Keytruda 2023</i>) przeciwwskazaniem do stosowania pembrolizumabu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do badania nie włączano chorych z poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.	Zgodnie z aktualną ChPL (<i>ChPL Keytruda 2023</i>) przeciwwskazaniem do stosowania pembrolizumabu jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Do badania nie włączano chorych z nadwrażliwością na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL	W aktualnej ChPL (<i>ChPL Keytruda 2023</i>) nie wymieniono innych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych (poza nadwrażliwością) stanowiących przeciwwskazanie do terapii pembrolizumabem. Do badania nie włączano pacjentek z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (włączano chore ze stabilnymi przerzutami); protokół badania nakładał także istotne ograniczenia na możliwość kwalifikacji chorych z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi stanami wymagającymi konieczności stosowania immunosupresji oraz pacjentek z określonymi zakażeniami.	W aktualnej ChPL (<i>ChPL Keytruda 2023</i>) nie wymieniono innych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych (poza nadwrażliwością) stanowiących przeciwwskazanie do terapii pembrolizumabem. Do badania nie włączano pacjentek z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (włączano chore ze stabilnymi przerzutami); protokół badania nakładał także istotne ograniczenia na możliwość kwalifikacji chorych z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi stanami wymagającymi konieczności stosowania immunosupresji oraz pacjentek z określonymi zakażeniami
Zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL	W przypadku kobiet zdolnych do rozrodu wymagano zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.	W przypadku kobiet zdolnych do rozrodu wymagano zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji.
Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	Nie włączano kobiet w ciąży, ani karmiących piersią.	Nie włączano kobiet w ciąży, ani karmiących piersią.
Kryteria wyłączenia z programu[^]		
Wystąpienie objawów nadwrażliwości na pembrolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą	Do badania nie włączano chorych z poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, a leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	Do badania nie włączano chorych z nadwrażliwością na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, a leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, potwierdzonej na podstawie kolejnej oceny	Leczenie pembrolizumabem w badaniu było przerywane w przypadku udokumentowanej progresji choroby. Niemniej pacjentki, u których doszło do potwierdzonej progresji choroby, lecz nadal odnosiły kliniczną korzyść z leczenia, bez dodatkowego zwiększenia masy nowotworu, mogły kontynuować leczenie pembrolizumabem – w takich przypadkach, tj. u chorych, które pozostały w leczeniu	Leczenie pembrolizumabem w badaniu było przerywane w przypadku wystąpienia progresji choroby, potwierdzonej w badaniu wykonanym po upływie co najmniej 4 tygodni.

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Program lekowy	KEYNOTE-158 [†]	Bellone 2022
badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni	pomimo wstępnych dowodów progresji choroby wg RECIST 1.1, wymagano potwierdzenia progresji choroby po upływie co najmniej 4 tygodni.	
Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG	Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG nie zostało wymienione wśród kryteriów zakończenia leczenia, niemniej leczenie mogło zostać przerwane decyzją pacjentki lub decyzją badacza – możliwe więc było przerwanie leczenia w badaniu jeżeli stwierdzono, że pogarszająca się sprawność pacjentki wskazuje na zasadność zakończenia leczenia.	Obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG nie zostało wymienione wśród kryteriów zakończenia leczenia, niemniej leczenie mogło zostać przerwane decyzją pacjentki lub decyzją badacza – możliwe więc było przerwanie leczenia w badaniu jeżeli stwierdzono, że pogarszająca się sprawność pacjentki wskazuje na zasadność zakończenia leczenia.
Wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania	Leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.	Leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.
Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia	Leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia współistniejącej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia.	Leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia współistniejącej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia.
Pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza	Pogorszenie jakości życia nie zostało wymienione wśród kryteriów zakończenia leczenia, niemniej leczenie mogło zostać przerwane decyzją pacjentki lub decyzją badacza – możliwe więc było przerwanie leczenia w badaniu jeżeli stwierdzono, że pogarszająca się jakość życia pacjentki wskazuje na zasadność zakończenia leczenia.	Pogorszenie jakości życia nie zostało wymienione wśród kryteriów zakończenia leczenia, niemniej leczenie mogło zostać przerwane decyzją pacjentki lub decyzją badacza – możliwe więc było przerwanie leczenia w badaniu jeżeli stwierdzono, że pogarszająca się jakość życia pacjentki wskazuje na zasadność zakończenia leczenia.
Okres ciąży lub karmienia piersią	Leczenie w badaniu było przerywane w przypadku wystąpienia ciąży u pacjentki.	Leczenie w badaniu było przerywane w przypadku wystąpienia ciąży u pacjentki.
Brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów	Leczenie w badaniu było przerywane w przypadku nieprzestrzegania przez pacjentkę zaleceń dotyczących leczenia lub procedur wymaganych protokołem badania.	Leczenie w badaniu było przerywane w przypadku nieprzestrzegania przez pacjentkę zaleceń dotyczących leczenia lub procedur wymaganych protokołem badania.

Legenda:

pełna zgodność

częściowa zgodność

brak zgodności

[†] w odniesieniu do subpopulacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC;[^] leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

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

W obu badaniach klinicznych włączonych do przeglądu ocenianą interwencję stanowiło leczenie pembrolizumabem w monoterapii, stosowanym w stałej dawce 200 mg, w dożylnych wlewach, w pierwszym dniu każdego, 3-tygodniowego cyklu.

W obu badaniach leczenie pembrolizumabem mogło być kontynuowane do przyjęcia 35 dawek (cykli) terapii (około dwóch lat leczenia), z możliwością otrzymania kolejnego kursu leczenia, lub wystąpienia progresji nowotworu. Leczenie było także przerywane w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, innej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia, ciąży, nieprzestrzegania zaleceń i procedur protokołu badania lub zakończenia leczenia decyzją pacjentki lub badacza. Protokoły obu badań dopuszczały także przerwanie leczenia w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, jak również podanie w ramach badania, pod określonymi warunkami, drugiego (krótszego – do około roku leczenia) kursu pembrolizumabu.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-158 pacjentki miały możliwość kontynuacji leczenia pembrolizumabem pomimo wystąpienia progresji choroby, o ile nadal odnosiły kliniczną korzyść z leczenia; w takim przypadku wymagano potwierdzenia progresji choroby po upływie co najmniej 4 tygodni. Podobnie w badaniu *Bellone 2022*, dopuszczano kontynuację leczenia w sytuacji pierwotnego stwierdzenia progresji choroby, do czasu potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu, przeprowadzonym po co najmniej 4 tygodniach.

Najważniejsze informacje dotyczące interwencji testowanych w badaniach KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*, zaczerpnięte z protokołów, przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 16. Opis interwencji stosowanych w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – zasady leczenia, zgodnie z protokołami badań.

	KEYNOTE-158†	<i>Bellone 2022</i>
Dawkowanie leków	Pembrolizumab 200 mg, podawany w dożylnych wlewach w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu	Pembrolizumab 200 mg, podawany w dożylnych wlewach w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu
Rozpoczęcie leczenia	W dniu alokacji, maksymalnie – do 3 dni od dnia alokacji pacjentki w badaniu	Po ukończeniu wszystkich procedur/oceny wymaganej przed rozpoczęciem leczenia; dozwolono podanie leku do 3 dni przed lub po zaplanowanym w harmonogramie leczenia „dniu 1” każdego cyklu (z przyczyn administracyjnych).
Czas trwania terapii	Do udokumentowanej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, wystąpienia	Do progresji choroby, nietolerowalnej toksyczności, rozpoczęcia kolejnej terapii

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

	KEYNOTE-158†	Bellone 2022
	<p>współistniejącej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia, zakończenia leczenia decyzją badacza, wycofania zgody na leczenie w badaniu przez pacjentkę, ciąży u pacjentki, nieprzestrzegania zaleceń leczenia lub procedur wymaganych protokołem badania, przyjęcia 35 cykli [200 mg q3w] pembrolizumabu (około 2 lat leczenia) [przy czym istniała możliwość otrzymania drugiego kursu leczenia] lub przerwania leczenia z przyczyn administracyjnych.</p> <p>Pacjentki, u których wystąpiła CR mogły przerwać leczenie po przyjęciu ≥ 8 dawek pembrolizumabu.</p> <p>Pacjentki, u których doszło do potwierdzonej PD, lecz nadal odnosiły kliniczną korzyść z leczenia, bez dodatkowego zwiększenia masy nowotworu, mogły kontynuować leczenie pembrolizumabem.</p>	<p>przeciwnowotworowej nieprawidłowego włączenia do badania, naruszenia planu badania lub wycofania pacjentki z badania, lub do wycofania pacjentki z badania z przyczyn administracyjnych i/lub innych – związanych z bezpieczeństwem; wycofanie z badania musiało nastąpić w przypadku: wycofania zgody na udział w badaniu; potwierdzonej radiograficznie progresji choroby; wystąpienia współistniejącej choroby uniemożliwiającej dalsze stosowanie ocenianego leczenia; podjęcia decyzji o wycofaniu z badania przez badacza; uzyskania potwierdzonego, dodatniego wyniku testu ciążowego; nieprzestrzegania wymogów badania dotyczących leczenia lub innych procedur; utraty z obserwacji; ukończenia 24 miesięcy nieprzerwanej terapii lub przyjęcia 35 dawek pembrolizumabu [przy czym istniała możliwość otrzymania drugiego kursu leczenia] (w zależności od tego, co nastąpiło później); wystąpienia konieczności zakończenia leczenia z przyczyn administracyjnych.</p> <p>Ponadto pacjentka mogła zostać wycofana z badania w przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi radiograficznej, potwierdzonej w dwóch kolejnych badaniach TK, wykonanych w odstępie 12 tygodni.</p> <p>W przypadku stwierdzenia PD wymagano potwierdzenia progresji po ≥ 4 tygodniach – w tym czasie pacjentka mogła kontynuować leczenie w badaniu, musiało ono jednak zostać przerwane w przypadku potwierdzenia PD.</p>
Możliwość otrzymania kolejnego kursu leczenia	<p>Protokół dopuszczał możliwość podania, decyzją badacza, drugiego kursu leczenia pembrolizumabem, do 17 podań (ok. roku leczenia w ramach re-terapii), o ile badanie wciąż trwało, w przypadku pacjentek, u których doszło do progresji choroby i które (≥ 1 poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> przyjęły pełny kurs pembrolizumabu (35 podań); przerwały leczenie przed otrzymaniem pełnego kursu (35 podań) z przyczyn innych niż PD lub nietolerancja leczenia; uzyskały CR i przerwały udział w badaniu. 	<p>Protokół dopuszczał możliwość podania drugiego kursu leczenia pembrolizumabem, do roku dodatkowego leczenia, u pacjentek, które zakończyły leczenie pembrolizumabem po 24 miesiącach (tj. otrzymały pełny kurs terapii), w przypadku PD, do której doszło po przerwaniu leczenia.</p>
Modyfikacja dawkowania	<p>Dozwolono wstrzymanie podania kolejnej dawki pembrolizumabu lub całkowite przerwanie leczenia, a w przypadku wystąpienia immunozależnych AEs – także leczenie kortykosteroidami, zgodnie z zasadami opisanymi szczegółowo w protokole.</p>	<p>Dozwolono wstrzymanie podania kolejnej dawki pembrolizumabu lub całkowite przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia objawów toksyczności, zgodnie z zasadami opisanymi szczegółowo w protokole.</p>
Leczenie niedozwolone	<p>Jednoczesne stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej, leków biologicznych, innej immunoterapii, terapii eksperymentalnych innych niż pembrolizumab, radioterapii, żywych szczepionek, glikokortykosteroidów (z wyjątkiem).</p>	<p>Jednoczesne stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej, leków biologicznych, innej immunoterapii, chemioterapii innej niż określonej protokołem, terapii eksperymentalnych innych niż pembrolizumab, radioterapii, żywych szczepionek, glikokortykosteroidów oraz innych farmakoterapii, wymienionych w kryteriach wykluczających z udziału w badaniu.</p>

	KEYNOTE-158†	Bellone 2022
Leczenie dozwolone	<p>Wziewne GKS stosowane w ramach stabilnego schematu leczenia astmy lub POChP oraz GKS stosowane w celu modulowania AEs o podejrzewanej etiologii immunologicznej.</p> <p>W drodze wyjątku mogły zostać również dopuszczone: hormonoterapia lub napromienianie wybranych zmian objawowych lub mózgu.</p> <p>Terapie inne niż „niezdozwolone” mogły być stosowane, decyzją badacza, jeśli zostało to uznane za konieczne dla dobrostanu pacjenta, z zachowaniem lokalnych standardów opieki</p>	<p>Dozwolone było stosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego, w tym stosowanego w celu łagodzenia zdarzeń niepożądanych o podejrzewanej etiologii immunologicznej (w tym kortykosteroidy).</p> <p>Stosowanie GKS w celu modulacji objawów o podejrzewanej etiologii immunologicznej lub w dawkach fizjologicznych (po konsultacji ze sponsorem badania).</p> <p>Napromienianie pojedynczej, objawowej zmiany lub mózgu – według uznania badacza.</p>
Źródło danych	Protokół badania KEYNOTE-158, wersja 158-10	Protokół badania <i>Bellone 2022</i> , wersja 5.0

† interwencja stosowana w kohortach, do których mogły być kwalifikowane pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC (D, K, L)

W kolejnej tabeli zestawiono dane dotyczące przeciętnego czasu trwania leczenia i statusu terapii pacjentek włączonych do poszczególnych analiz w dniu odcięcia danych. Dane te były dostępne, w ograniczonym zakresie, wyłącznie w publikacjach z badania KEYNOTE-158. Mediana czasu trwania terapii, dostępna dla analizy łącznej podgrupy MSI-H/dMMR EC z kohort D i K, przy dacie odcięcia 05.10.2020 r. (*O'Malley 2022a*) i 22% pacjentek pozostających w terapii, wynosiła 8,3 miesiąca; w najbardziej aktualnej analizie, z datą odcięcia 12.01.2022 r. (*O'Malley 2022c*), w leczeniu pozostawało 5% chorych.

Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – przeciętny czas leczenia w próbie i status terapii w dniu odcięcia danych do analizy.

Źródło	KEYNOTE-158†			<i>Bellone 2022</i> , <i>Bellone 2021</i>
	Połączone podgrupy z kohort D i K	O'Malley 2022c	Podgrupa z kohorty K†	
N	90	94	83	24
Czas leczenia, mediana (zakres)	8,3 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 26,9 miesiąca)	bd.	bd.	bd.
Pacjentki, które przerwały leczenie, n (%)	52 (58%)	67 (71%)	56 (67,5%)	bd.
Pacjentki, które ukończyły pierwsze 35 cykli pembrolizumabu, n (%)	18 (20%)	22 (23%)	17 (20,5%)	bd.
Pacjentki pozostające w leczeniu, n (%)	20 (22%)	5 (5%)	10 (12,0%)	bd.
Pacjentki, które otrzymały drugi kurs pembrolizumabu po progresji choroby, n (%)	2 (2,2%*)	bd.	4 (4,8%*)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† status podgrupy z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC był dostępny wyłącznie dla populacji analizy z datą odcięcia 15.10.2021 (dane z EPAR)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

5.4 Punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego był odsetek pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem, tj. odpowiedź całkowitą (CR; ang. *Complete Response*) lub częściową (PR; ang. *Partial Response*) według kryteriów RECIST, wersja 1.1. W obu próbach dokonywano radiologicznej oceny odpowiedzi, na podstawie wyników badań tomografii komputerowej (w badaniu KEYNOTE-158 – preferowana metoda oceny) lub rezonansu magnetycznego. W badaniu KEYNOTE-158 badanie radiologiczne wykonywano co 9 tygodni przez rok, a następnie co 12 tygodni; w badaniu *Bellone 2022* – w 6 i 12 tygodniu, a następnie co 12 tygodni. W obu badaniach ocena odpowiedzi była prowadzona centralnie: w wieloośrodkowym badaniu KEYNOTE-158 – przez niezależną, centralną komisję (ang. *independent central radiologic review*; ocena uwzględniona w analizie głównej wyników), a w badaniu *Bellone 2022* – z uwagi na realizację badania przez pojedynczy ośrodek.

Także w obu badaniach oceniono, jak drugorzędowe punkty końcowe, inne wyniki o krytycznym znaczeniu dla oceny efektywności klinicznej: przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*) i przeżycie bez progresji (PFS, ang. *Progression-Free Survival*). W badaniu KEYNOTE-158 oceniono ponadto czas trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

We włączonych badaniach punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (OS, PFS, DoR) analizowano metodą Kaplana-Meiera; wyniki oceny prezentowano jako mediany z 95% przedziałami ufności. Dychotomiczne punkty końcowe (ORR, odsetki chorych z określonymi zmianami QoL) opisywano w postaci proporcji z 95% przedziałami ufności, a wyniki ciągłe (QoL) – prezentowano jako średnie z miarą rozrzutu.

W protokołach obu badań zaplanowano także ocenę bezpieczeństwa (w badaniu *Bellone 2022* był to drugi z pierwszorzędowych celów badania). W dostępnych publikacjach z obu badań raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs; *Treatment-Related Adverse Events*), a wyłącznie z badania KEYNOTE-158 – zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs; *immune-mediated Adverse Events*) lub związane z wlewem, bez względu na ocenę związku z leczeniem dokonaną przez badacza.

Szczegółowe informacje dotyczące definicji, sposobu oceny i statusu w schemacie badawczym poszczególnych punktów końcowych, które zostały ocenione w badaniach KEYNOTE-158 lub *Bellone 2022* i spełniły kryteria włączenia do analizy własnej, przedstawiono w tabeli na kolejnej stronie.

Tabela 18. Punkty końcowe skuteczności ekstrahowane do analizy własnej z badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny i status	
	KEYNOTE-158	Bellone 2022
Skuteczność		
Przeżycie ogółem i bez progresji nowotworu		
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od dnia alokacji pacjenta (tj. otrzymania przez pacjenta numeru nadanego przez system IVRS i pierwszej dawki leku) do zgonu z dowolnej przyczyny; obserwacje pacjentów żyjących w dniu analizy były cenzorowane w dniu ostatniego znanego kontaktu. Po przerwaniu leczenia w badaniu ocenę przeżycia kontynuowano, z weryfikacją statusu przeżycia pacjenta co 12 tygodni. • Szacowano również odsetki chorych przeżywających określony czas od dnia rozpoczęcia leczenia. • Punkt końcowy II-rzędowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od dnia alokacji pacjenta do badania do zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniego kontaktu (w przypadku pacjentów żyjących – obserwacje cenzorowane). Po wystąpieniu progresji każda chora była obserwowana (monitoring telefoniczny) pod kątem statusu przeżycia, do zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania (w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze). • Szacowano również odsetki chorych przeżywających określony czas od dnia rozpoczęcia leczenia. • Punkt końcowy II-rzędowy
Przeżycie bez progresji (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od dnia alokacji pacjenta (tj. otrzymania przez pacjenta numeru nadanego przez system IVRS i pierwszej dawki leku) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1, w centralnej ocenie radiologicznej, lub do zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze); w przypadku braku udokumentowanej daty progresji lub zgonu PFS było cenzorowane w dniu ostatniej odpowiedniej oceny. • Szacowano również odsetki chorych przeżywających bez progresji określony czas od dnia rozpoczęcia leczenia. • Punkt końcowy II-rzędowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od alokacji pacjentki do badania do pierwszej progresji choroby (stwierdzonej w badaniu TK lub MRI, lub w badaniu klinicznym), zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniej oceny (obserwacje cenzorowane). W przypadku stwierdzenia PD wymagano potwierdzenia progresji po ≥ 4 tygodniach – w tym czasie pacjentka mogła kontynuować leczenie w badaniu, musiało ono jednak zostać przerwane w przypadku potwierdzenia PD. Pacjentki, które przerwały leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby podlegały dalszej obserwacji statusu progresji, do wystąpienia progresji, rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (poza badaniem), wycofania zgody na udział w badaniu lub utraty z obserwacji. • Szacowano również odsetki chorych przeżywających bez progresji określony czas od dnia rozpoczęcia leczenia. • Punkt końcowy II-rzędowy
Ocena odpowiedzi na leczenie		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcja pacjentów, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 w dowolnym momencie badania; w analizie głównej (ang. <i>primary analysis</i>) uwzględniono wyniki niezależnej, centralnej oceny radiologicznej (ang. <i>independent central radiologic review</i>), z potwierdzeniem – zgodnie z wymogami RECIST 1.1; pacjentki z odpowiedzią nieznaną lub 	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywną odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie CR lub PR jako najlepszej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Ocenę odpowiedzi prowadzono przy użyciu badań TK lub MRI w 6. i 12 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 12 tygodni. • Punkt końcowy I-rzędowy

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny i status	
	KEYNOTE-158	Bellone 2022
	brakiem wyniku oceny odpowiedzi były zaliczane do chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Ocena radiologiczna (TK – preferowana lub MRI) była wykonywana co 9 tygodni przez rok, a następnie co 12 tygodni.	
	<ul style="list-style-type: none"> • Punkt końcowy I-rzędowy 	
Odsetek pacjentek, u których uzyskano kontrolę choroby/ korzyść kliniczną z leczenia (DCR, ang. <i>Disease Control Rate</i> ; synonim: <i>Clinical Benefit Rate</i> [CBR])	<ul style="list-style-type: none"> • W wybranych publikacjach z badania podano liczby i odsetki pacjentek, u których uzyskano „kontrolę choroby” rozumiana jako uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) lub choroby stabilnej (StD); w pozostałych pracach podano dane pozwalające na obliczenie liczby i odsetka chorych uzyskujących tak zdefiniowany punkt końcowy. • Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji z badania (<i>Bellone 2022</i>) podano liczby i odsetki pacjentek, u których uzyskano „kontrolę choroby” rozumiana jako uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) lub choroby stabilnej (StD). • Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>)
Odsetek pacjentek, u których uzyskano poszczególne kategorie odpowiedzi, jako najlepszą uzyskaną w badaniu odpowiedź na leczenie (BOR, ang. <i>Best Overall Response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcja pacjentów, u których odnotowano, jako najlepszą uzyskaną w badaniu odpowiedź według RECIST (wersja 1.1)†: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź całkowitą (CR), ○ odpowiedź częściową (PR), ○ chorobę stabilną (StD), ○ progresję choroby (PD). • Podawano także liczby i odsetki pacjentek, u których dokonanie oceny nie było możliwe (ang. <i>not evaluable</i>) oraz liczby i odsetki pacjentek, u których nie przeprowadzono oceny odpowiedzi (ang. <i>no assessment</i>). • Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Proporcja pacjentów, u których odnotowano, jako najlepszą uzyskaną w badaniu odpowiedź według RECIST (wersja 1.1): <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź całkowitą (CR), ○ odpowiedź częściową (PR), ○ chorobę stabilną (StD), ○ progresję choroby (PD). • Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>Duration of Response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Czas od pierwszego, udokumentowanego wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej do pierwszej udokumentowanej oznaki progresji, lub do zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze), oceniany w podgrupie chorych, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa według kryteriów RECIST 1.1 w centralnej ocenie radiologicznej; pacjentki, które w momencie odcięcia danych do analizy żyły, nie były w progresji, nie rozpoczęły kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, ani nie zostały utracone z obserwacji uznawano za chore z odpowiedzią utrzymującą się w momencie analizy. • Szacowano również odsetki chorych z odpowiedzią utrzymującą się przez określony czas, od momentu jej wystąpienia. • Punkt końcowy II-rzędowy 	Nie oceniono

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny i status	
	KEYNOTE-158	Bellone 2022
Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. <i>Time To Response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> W wybranych publikacjach z badania podano wyniki oszacowania czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie; ocena w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie. Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> W publikacji z badania (<i>Bellone 2022</i>) podano wyniki oszacowania czasu do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie; ocena w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie, jednak wyłącznie z podziałem na wyodrębnione podgrupy wg typu guza MSI-H/dMMR (nie podano wyników dla całej kohorty MSI-H/dMMR leczonej pembrolizumabem). Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>)
Długotrwała odpowiedź na leczenie	<ul style="list-style-type: none"> W jednej z publikacji z badania (<i>Marabelle 2020</i>) podano liczbę i odsetek pacjentek, u których obserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie utrzymującą się przez ≥ 9 tygodni; ocena w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie. Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>) 	<i>Nie oceniono</i>
Zmniejszenie rozmiarów guza	<ul style="list-style-type: none"> W wybranych publikacjach z badania podano liczbę i/lub odsetek pacjentek, u których zaobserwowano zmniejszenie rozmiarów guza (ogółem oraz o co najmniej 30% względem stanu wyjściowego) lub dostępny był wykaz wielkości redukcji guza w przypadku każdej pacjentki, dzięki czemu możliwe było obliczenie liczby i odsetka chorych, u których wystąpił ten punkt końcowy. Punkt końcowy niezawarty w protokole (analiza <i>post-hoc</i>) 	<i>Nie oceniono</i>
Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs; ang. <i>Patient-Oriented Outcomes</i>)		
Jakość życia (QoL, ang. <i>Quality of Life</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Ocena w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D-3L: <ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku oceny pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w skalach GHS/QoL i EQ-5D-3L index ogółem i w podgrupach wg BOR; zmiana wyniku oceny pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia w każdej z 5 skal funkcjonalnych, 3 – objawowych i 6 dodatkowych, pojedynczych pytaniach w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30; zmiana wyniku oceny w skali EQ-5D-3L VAS po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej; proporcje pacjentek, u których doszło do poprawy (+ ≥ 10 pkt), pogorszenia (- ≥ 10 pkt) lub wyniki pozostały stabilne (zmiana o < 10 pkt) względem stanu wyjściowego w okresie 9 tyg. od rozpoczęcia leczenia. 	<i>Nie oceniono</i>

Punkt końcowy	Definicja, sposób oceny i status	
	KEYNOTE-158	Bellone 2022
	<ul style="list-style-type: none"> Okres obserwacji określony jako 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia został zdefiniowany jako „główny”, ale ocenie poddano również zmiany QoL w dłuższej obserwacji. Dane były dostępne do maksymalnie 111 tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Analiza eksploracyjna, predefiniowana w protokole. 	
Bezpieczeństwo		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs; <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)	<p>Zdarzenia niepożądane (AEs; ang. <i>Adverse Events</i>) uznane za badacza za związane z ocenianym leczeniem. Zgodnie z protokołem badania nasilenie AEs było stopniowane przez badacza zgodnie z kryteriami CTCAE (<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>), wersja 4.0.</p> <p>W dostępnych publikacjach raportowano liczby i/lub odsetki pacjentek, u których odnotowano wystąpienie co najmniej jednego:</p> <ul style="list-style-type: none"> TRAE ogółem; TRAE występującego „najczęściej” lub u $\geq 5\%$ pacjentek (niezależnie od stopnia nasilenia i ciężkości); TRAE w 3–5 stopniu nasilenia: odnotowanego u $\geq 5\%$ pacjentek bez względu na stopień nasilenia lub u ≥ 2 pacjentek w stopniu ≥ 3 lub u ≥ 1 pacjentki w stopniu 4; TRAE, które doprowadziło do przerwania leczenia. <p>Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia stanowiła drugorzędowy cel badania.[^]</p>	<p>Zdarzenia niepożądane (AEs; ang. <i>Adverse Events</i>) uznane za badacza za potencjalnie związane z ocenianym leczeniem. Zgodnie z protokołem badania nasilenie AEs było stopniowane przez badacza zgodnie z kryteriami CTCAE (<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>), wersja 4.0.</p> <p>W dostępnych publikacjach raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> TRAE ogółem – liczba zdarzeń oraz liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiło zdarzenie; TRAE w 3, 4, 5 stopniu nasilenia – liczba zdarzeń oraz liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia tej kategorii oraz poszczególne zdarzenia; TRAE w 1, 2 stopniu nasilenia – liczba zdarzeń i pacjentek, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia; ciężkie TRAE – liczba zdarzeń. <p>Ocena bezpieczeństwa stanowiła jeden z pierwszorzędowych celów badania.[‡]</p>
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs; <i>immune-mediated Adverse Events</i> ; synonim: <i>immune-related Adverse Events</i> [irAEs]) lub związane z wlewem	<p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano jako AEs o podłożu immunologicznym na podstawie predefiniowanej listy zdarzeń, opracowanej w czasie analizy danych. Kwalifikacja zdarzenia jako imAE była dokonywana na podstawie tej listy, niezależnie od przeprowadzonej przez badacza oceny związku danego AE z leczeniem lub immunozależnością. Definicja imAEs nie została zawarta w protokole badania.</p>	<i>Nie raportowano w dostępnych publikacjach</i>
<p>[†] szczegółowe definicje każdej kategorii odpowiedzi na leczenie podano w załączniku z opisem skali RECIST 1.1;</p> <p>[^] zgodnie z protokołem badania pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny bezpieczeństwa były zdarzenia niepożądane, z oceną stopnia nasilenia wg CTCAE, wersja 4.0; dla poszukiwanej populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC opublikowano wyniki oceny AEs uznanych za związane z leczeniem (TRAEs);</p> <p>[‡] zgodnie z protokołem badania drugi z wymienionych pierwszorzędowych punktów końcowych badania stanowiła „częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, zgodnie z CTCAE wersja 4”, niemniej w dostępnych publikacjach raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem (TRAEs)</p>		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

5.5 Heterogeniczność

Badania kliniczne KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* zostały przeprowadzone w takim samym schemacie badawczym – jako prospektywne badania jednoramienne, bez grupy kontrolnej. Kryteria włączenia i wykluczenia wskazują na włączenie zbliżonej populacji chorych z zaawansowanym (nawrotowym lub przerzutowym, nieuleczalnym) MSI-H/dMMR EC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego. Leczenie pembrolizumabem prowadzono w obu badaniach w monoterapii, według tego samego schematu dawkowania, a kryteria przerwania leczenia były w obu badaniach zbliżone. Możliwość porównania wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych pacjentek włączonych do badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* była natomiast ograniczona z uwagi na różnice w prezentacji danych (średnia vs mediana wieku, prezentacja innych charakterystyk).

W obu badaniach oceniono (lub istniała możliwość ich oceny w analizie własnej, na podstawie innych przedstawionych danych) najistotniejsze klinicznie punkty końcowe: OS, PFS, ORR, DCR i BOR oraz TRAEs ogółem i TRAEs w co najmniej 3 stopniu nasilenia. Metaanalizy przeprowadzono dla proporcji pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), kontrola choroby (DCR), BOR w postaci CR, PR, StD i PD oraz TRAE i TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia (nie odnotowano TRAE w 5 stopniu nasilenia). Definicje wymienionych punktów końcowych, włączonych do metaanaliz, były w obu badaniach zbliżone. Nie było natomiast możliwe przeprowadzenie metaanaliz OS i PFS (dostępne mediany z 95% CI oraz estymatory Kaplana-Meiera przeżycia określonych przedziałów czasu od rozpoczęcia leczenia, bez 95% CI).

Potencjalnym źródłem heterogeniczności wyników analizowanych badań klinicznych może być różnica median okresu obserwacji – dłuższa w badaniu KEYNOTE-158, niż w badaniu *Bellone 2022*, odpowiednio 54,5 (w najbardziej aktualnej analizie *O'Malley 2022c*) versus 25,8 miesiąca. Najbardziej zbliżony okres obserwacji do badania *Bellone 2022* miała pierwotnie przeprowadzona, pierwsza analiza wyników z badania KEYNOTE-158, o medianie 24 miesięcy (*Marabelle 2020, O'Malley 2019*) – jednak praca ta prezentowała wstępne wyniki, uzyskane w znacznie mniejszej, niż praca *O'Malley 2022c*, grupie chorych (N = 49 vs 94). Z kolei pozostałe analizy skuteczności z badania KEYNOTE-158 zostały przeprowadzone w specyficzniej zdefiniowanej grupie pacjentek – włączonych do badania ≥ 26 tyg./ ≥ 6 mies. od dnia włączenia do badania, podczas, gdy w próbie *Bellone 2022*, tak jak i w analizie *O'Malley 2022c*, uwzględniono wszystkie pacjentki, u których rozpoczęto leczenie, zarówno w analizie skuteczności, jak i w ocenie bezpieczeństwa (populacje ASaT). Wobec tego za najbardziej właściwe, przy wskazanych ograniczeniach dostępnych danych, uznano włączenie do metaanalizy wyników uzyskanych w najbardziej aktualnej,

i jednocześnie obejmującej największą subpopulację chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, analizie z badania KEYNOTE-158, zaprezentowanej w pracy *O'Malley 2022c*.

Wybór modelu metaanalizy (*fixed* lub *random*) dokonywany był w oparciu o wyniki testów heterogeniczności statystycznej, zgodnie z zasadami opisanymi w metodyce.

5.6 Skuteczność kliniczna

5.6.1 Przeżycie całkowite

5.6.1.1 Wyniki w populacjach ogółem

Wyniki oceny OS u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem, w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacji ASaT/mASaT.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158					Bellone 2022	
	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K			
Źródło	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i>	<i>O'Malley 2022a</i>	<i>O'Malley 2022c</i>	<i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i>	<i>EPAR Keytruda 2022</i>	<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i>	
Data odcięcia	06.12.2018	05.10.2020	12.01.2022	05.10.2020	15.10.2021	23.11.2020	
Populacja	ASaT	ASaT, ≥26 tyg. od włączenia	ASaT	ASaT, ≥6 mies. od włączenia	ASaT, ≥6 mies. od włączenia	ASaT	
Okres obserwacji, mediana [mies.]	24	42,6	54,5	16,6	21,9	25,8	
N	49	79	94	68	83	24	
Zgon, n (%)	bd.	29 (37%)	41 (44%)	23 (33,8%)	32 (38,6%)	9 (37,5%*)	
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (27,2; NO)	NO (27,2; NO)	65,4 (29,5; NO)	NO (32,4; NO)	NO (48,0; NO)	40,0 (25,3; NO)	
OS, %†	6 miesięcy	–	–	–	85,3%	85,5%	–
	1 rok	73%	69%	70%	73,6%	73,3%	91%
	18 miesięcy	–	–	–	71,7%	70,6%	–
	2 lata	–	64%	64%	66,9%	67,2%	–
	3 lata	–	60%	59%	62,1%	–	56%
	4 lata	–	60%	59%	–	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† estymator Kaplana-Meiera

W najszerzej zdefiniowanej podgrupie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – z kohort D i K, leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158, w dwóch pierwszych analizach mediana OS nie

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

została osiągnięta (NO), z 95% CI: 27,2; NO. W trzeciej, najbardziej aktualnej analizie, w okresie obserwacji wynoszącym 54,5 miesiąca, mediana OS wyniosła 65,4 miesiąca (95% CI: 29,5; NO). W najbardziej aktualnej analizie szacowane prawdopodobieństwa przeżycia roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia wynosiły, odpowiednio, 70%, 64%, 59% i 59%.

W odrębnie analizowanej podgrupie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohorty K badania KEYNOTE-158 w dwóch dostępnych analizach, przy kolejnych datach odcięcia, mediana OS nie została osiągnięta. Oszacowanie mediany OS w najbardziej aktualnej analizie, w okresie obserwacji wynoszącym 21,9 miesiąca, wyniosło: mediana nie osiągnięta (95% CI: 48,0; NO).

W mniejszym badaniu klinicznym *Bellone 2022*, w okresie obserwacji o medianie 25,8 miesiący, mediana OS wyniosła 40,0 (95% CI: 25,3; NO) miesiący, a szacowane przeżycie po roku i 3 latach leczenia wyniosło, odpowiednio, 91% i 56%.

5.6.1.2 Wyniki w podgrupach

Analizę OS w podgrupach zidentyfikowano tylko w badaniu *Bellone 2022*, w odniesieniu do porównania podgrup wyróżnionych według typów guza pod względem cechy MSI-H (guz *Lynch-like* vs sporadyczny). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach.

Podgrupa	N	Mediana OS (95% CI) [mies.]	OS, % – 1 rok [†]	OS, % – 3 lata [†]	Różnica pomiędzy podgrupami	
<i>Bellone 2022</i>						
Populacja ASaT	24	40,0 (25,3; NO)	91%	56%	–	
Typ guza pod względem cechy MSI-H	<i>Lynch-like</i>	6	NO (bd.)	100%	100%	p = 0,0431
	Sporadyczny	18	31,0 (24,9; NO)	88,6%	43,1%	

[†] estymator Kaplana-Meiera

W badaniu *Bellone 2022* pacjentki z guzem typu *Lynch-like*, leczone pembrolizumabem, przeżywały dłużej, w porównaniu do chorych z rakiem sporadycznym: mediana OS NO vs 31,0. Szacowane OS po roku i 3 latach wynosiło w porównywanych podgrupach, odpowiednio, 100% vs 88,6% i 100% vs 43,1%. Różnica pomiędzy opisanymi podgrupami była istotna statystycznie (p = 0,0431). Interpretując opisane wyniki należy mieć jednak na uwadze niskie liczebności porównywanych podgrup, w szczególności bardzo niską liczbę chorych z guzami typu „*Lynch-like*” (N = 6).

5.6.2 Przeżycie bez progresji

5.6.2.1 Wyniki w populacjach ogółem

Wyniki oceny PFS u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem, w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie bez progresji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacji ASaT/mASaT.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158					Bellone 2022
	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K		
Źródło	Marabelle 2020, O'Malley 2019	O'Malley 2022a	O'Malley 2022c	Maio 2022, EPAR Keytruda 2022	EPAR Keytruda 2022	Bellone 2022, Bellone 2021
Data odcięcia	06.12.2018	05.10.2020	12.01.2022	05.10.2020	15.10.2021	23.11.2020
Populacja	ASaT	ASaT, ≥26 tyg. od włączenia	ASaT	ASaT, ≥6 mies. od włączenia	ASaT, ≥6 mies. od włączenia	ASaT
Okres obserwacji, mediana [mies.]	24	42,6	54,5	16,6	21,9	25,8
N	49	79	94	68	83	24
Progresja lub zgon, n (%)	bd.	45 (57%)	58 (62%)	39 (57,4%)	51 (61,4%)	12 (50,0%*)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	25,7 (4,9; NO)	13,1 (4,3; 34,4)	13,1 (4,3; 25,7)	13,1 (4,9; 34,4)	13,1 (4,9; 25,7)	23,5 (10,7; NO)
PFS, %†	6 miesięcy	–	–	61,8%	60,0%	–
	1 rok	–	51%	50%	51,8%	50,9%
	18 miesięcy	–	–	–	44,7%	44,8%
	2 lata	–	41%	41%	39,6%	39,0%
	3 lata	–	37%	37%	33,9%	–
	4 lata	–	37%	37%	–	–

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† estymator Kaplana-Meiera

W najszerszej zdefiniowanej podgrupie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – z kohort D i K, leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158, w dwóch pierwszych analizach mediana PFS wyniosła 25,7 (95% CI: 4,9; NO) i 13,1 (95% CI: 4,3; 34,4) miesiąca. W trzeciej, najbardziej aktualnej analizie, w okresie obserwacji o medianie 54,5 miesiąca, mediana PFS wyniosła 13,1 (95% CI: 4,3; 25,7) miesiąca. W najbardziej aktualnej analizie szacowane prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia wynosiły, odpowiednio, 50%, 41%, 37% oraz 37%.

W odrębnie analizowanej podgrupie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohorty K badania KEYNOTE-158 w dwóch dostępnych analizach, przy kolejnych datach odcięcia, mediana PFS wyniosła 13,1 miesiąca, odpowiednio: 13,1 (95% CI: 4,9; 34,4) i 13,1 (95% CI: 4,9; 25,7) miesiąca.

W mniejszym badaniu klinicznym *Bellone 2022* (N = 24), w okresie obserwacji o medianie 25,8 miesięcy, mediana PFS wyniosła 23,5 (95% CI: 10,7; NO) miesięcy, a szacowane przeżycie bez progresji po roku i 3 latach leczenia wyniosło, odpowiednio, 66% i 46%.

5.6.2.1 Wyniki w podgrupach

Analizę PFS w podgrupach zidentyfikowano tylko w badaniu *Bellone 2022*, w odniesieniu do porównania podgrup wyróżnionych według typów guza pod względem cechy MSI-H (guz *Lynch-like* vs sporadyczny). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przeżycie bez progresji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach.

Podgrupa	N	Mediana PFS (95% CI) [mies.]	PFS, % – 1 rok	PFS, % – 3 lata	Różnica pomiędzy podgrupami	
<i>Bellone 2022</i>						
Populacja ASaT	24	23,5 (10,7; NO)	66%	46%	–	
Typ guza pod względem cechy MSI-H	<i>Lynch-like</i>	6	NO (bd.)	100%	100%	p = 0,02
	Sporadyczny	18	14,6 (7,8; NO)	55,6%	30%	

W badaniu *Bellone 2022* pacjentki z guzem typu *Lynch-like*, leczone pembrolizumabem, przeżywały bez progresji nowotworu dłużej, w porównaniu do chorych z rakiem sporadycznym: mediana PFS NO vs 14,6 (95% CI: 7,8; NO). Szacowane PFS po roku i 3 latach wynosiło w porównywanych podgrupach, odpowiednio, 100% vs 55,6% i 100% vs 30%. Różnica pomiędzy opisanymi podgrupami była istotna statystycznie (p = 0,02). Interpretując opisane wyniki należy mieć jednak na uwadze niskie liczebności porównywanych podgrup, w szczególności bardzo niską liczbę chorych z guzami typu „*Lynch-like*” (N = 6).

5.6.2.2 Porównanie z poprzednią linią leczenia

Ponadto w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego Keytruda dla analizowanego wskazania zidentyfikowano analizę eksploracyjną, w której porównano czas do progresji lub wznowy (TTP) chorych w kohorcie K badania KEYNOTE-158 od rozpoczęcia ostatniej terapii poprzedzającej leczenie pembrolizumabem z czasem przeżycia bez progresji (PFS) tych samych pacjentów od dania rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego porównania w podgrupie pacjentek

z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC (data odcięcia 05.10.2020 r., okres obserwacji o medianie 16,6 mies.).

Tabela 23. Przeżycie bez progresji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – porównanie TTP w poprzedniej linii leczenia vs PFS podczas leczenia pembrolizumabem, KEYNOTE-158

Populacja, źródło	N	Poprzednia linia leczenia systemowego, TTP; mediana (95% CI) [mies]	Pembrolizumab, PFS; mediana (95% CI) [mies]
Podgrupa z kohorty K, data odcięcia 05.10.2020 (EPAR Keytruda 2022)	77	6,1 (4,9; 8,3)	13,1 (4,9; 25,7)

Porównanie mediany czasu przeżycia do progresji lub wznowy w trakcie poprzedniej linii leczenia systemowego do mediany PFS tej samej grupy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC podczas leczenia pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K) wskazuje na dłuższe przeżycie bez zdarzenia podczas terapii pembrolizumabem, odpowiednio 13,1 (95% CI: 4,9; 25,7) vs 6,1 (95% CI: 4,9; 8,3) miesiąca.

5.6.3 Odpowiedź na leczenie

5.6.3.1 Wyniki w populacjach ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi, przeprowadzonej w badaniach klinicznych KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* według kryteriów RECIST (wersja 1.1). Wyniki oceny odpowiedzi dostępne z obu badań obejmują odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR), odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę choroby/korzyść kliniczną (DCR) oraz liczby i odsetki pacjentek według najlepszej uzyskanej odpowiedzi (BOR). Wyłącznie w badaniu KEYNOTE-158 oceniono również czas do uzyskania odpowiedzi (TTR) [TTR w badaniu *Bellone 2022* podano wyłącznie dla podgrup], czas trwania odpowiedzi (DoR), oszacowano odsetki chorych z odpowiedzią utrzymującą się w kolejnych latach od uzyskania leczenia oraz podano (lub były możliwe do obliczenia) liczby i odsetki pacjentek, u których rozmiary guza uległy zmniejszeniu (ogółem i o co najmniej 30% względem stanu wyjściowego). Część wymienionych wyników badania KEYNOTE-158 nie była dostępna w analizie z najpóźniejszą datą odcięcia.

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacjach ASaT/mASaT i pacjentek, które odpowiedziały na leczenie.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158					Bellone 2022	
	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K			
Źródło	Marabelle 2020, O'Malley 2019	O'Malley 2022a	O'Malley 2022c	Maio 2022, EPAR Keytruda 2022	EPAR Keytruda 2022	Bellone 2022, Bellone 2021	
Data odcięcia	06.12.2018	05.10.2020	12.01.2022	05.10.2020	15.10.2021	23.11.2020	
Populacja	ASaT	ASaT, ≥26 tyg. od włączenia	ASaT	ASaT, ≥6 mies. od włączenia	ASaT, ≥6 mies. od włączenia	ASaT	
Okres obserwacji, mediana [mies.]	24	42,6	54,5	16,6	21,9	25,8	
N	49	79	94	68	83	24	
ORR, n (%) [95% CI]	28* (57,1%) [42,2%; 71,2%]	38 ^g (48%) [37%; 60%]	47 (50,0%) [39,5%; 60,5%]	33 (48,5%) [36,2%; 61,0%]	42 (50,6%) [39,4%; 61,8%]	14 (58,3%) [36,6%; 77,9%]	
DCR, n (%) [95% CI]	36* (73%)	52 (66%*)	64 (68%*)	46 (67,6%) [55,2%; 78,5%]	58 (69,9%) [58,8%; 79,5%]	20 (83,3%) [68%; 97%]	
CR	8 (16%)	11 ^f (14%)	15 (16%)	10 (14,7%) [7,3%; 25,4%]	13 (15,7%) [8,6%; 25,3%]	2 (8,3%)	
PR	20 (41%)	27 (34%)	32 (34%)	23 (33,8%) [22,8%; 46,3%]	29 (34,9%) [24,8%; 46,2%]	12 (50,0%)	
BOR, n (%) [95% CI]	StD	8 (16%)	14 [#] (18%)	17 (18%)	13 (19,1%) [10,6%; 30,5%]	16 (19,3%) [11,4%; 29,4%]	6 (25,0%)
	PD	bd.	23 (29%)	26 (28%)	19 (27,9%) [17,7%; 40,1%]	22 (26,5%) [17,4%; 37,3%]	4 (16,7%)
	Nieosiągalna do oceny	bd.	1 (1%)	1 (1%)	1 (1,5%) [0,0%; 7,9%]	1 (1,2%) [0,0%; 6,5%]	0
	Nie oceniono	bd.	3 (4%)	3 (3%)	2 (2,9%) [0,4%; 10,2%]	2 (2,4%) [0,3%; 8,4%]	0
TTR, mediana (zakres)^ [mies.]	–	2,3 (1,3; 10,6)	–	2,1 (1,3; 10,6) [@]	2,1 (1,3; 12,7) [§]	–	
DoR, mediana (zakres)^ [mies.]	NO [2,9; 27,0+]	NO (2,9; 49,7+)	63,2 (2,9; 63,2)	NO (2,9; 47,1+)	NO (2,9; 60,4+)	–	
Długotrwała (≥9 mies.) odpowiedź, n/N (%)^	26/28 (93%)	–	–	–	–	–	
	6 mies.	–	–	90,5%	90,4%	–	
	≥1 rok	–	88%	87%	86,0%	84,9%	
	≥18 mies.	–	–	–	67,1%	65,4%	
	≥2 lata	–	73%	71%	67,1%	65,4%	
	≥3 lata	–	68%	66%	61,0%	59,9%	
	≥4 lata	–	–	66%	–	–	
DoR, %†							

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	KEYNOTE-158			Bellone 2022		
	Połączone podgrupy z kohort D i K			Podgrupa z kohorty K		
Zmniejszenie rozmiarów guza, n/N (%)‡	37/47 (78,7%*)	56/75 (75%)	–	50/65 (76,9%*)	–	–
Zmniejszenie rozmiarów guza o ≥30%, n/N (%)‡	33/47 (70,2%*)	–	–	41/65 (63,1%*)	–	–

„+” od czasu ostatniej oceny odpowiedzi nie doszło do progresji choroby;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ analizowano w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR);

† estymator Kaplana-Meiera;

‡ dane dotyczące redukcji rozmiarów guza podano dla populacji chorych, dla których dostępne były dane dotyczące zmiany rozmiarów guza względem stanu wyjściowego;

z czego u 13 chorych stwierdzono zmniejszenie rozmiarów guza względem stanu wyjściowego;

& z czego u 21 chorych odpowiedź utrzymywała się w momencie odcięcia danych do analizy;

£ z czego u 8 chorych odpowiedź utrzymywała się w momencie odcięcia danych do analizy;

@ średnia (SD) TTR: 3,3 (2,2) mies.;

§ średnia (SD) TTR: 3,5 (2,6) mies.;

• podano wyłącznie w podziale na podgrupy

W obejmującej najwięcej pacjentek, najbardziej aktualnej analizie wyników badania KEYNOTE-158, w okresie obserwacji o medianie 54,5 miesiąca obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem uzyskano u 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) chorych, a 16% leczonych pacjentek uzyskało odpowiedź całkowitą. Kontrolę choroby, w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej albo stabilizacji choroby, obserwowano u 68% pacjentek. Zgodnie z analizą przeprowadzoną z wcześniejszą datą odcięcia (mediana okresu obserwacji: 42,6 mies.), obiektywną odpowiedź uzyskiwano po medianie 2,3 miesiąca (zakres: 1,3; 10,6) leczenia pembrolizumabem. Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi, oszacowana w najbardziej aktualnej analizie, wyniosła 63,2 miesiąca (zakres: 2,9; 63,2). Prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej rok oszacowano na 87%, przez co najmniej 2 lata – na 71%, a przez co najmniej 3 i 4 lata – na 66%. Ponadto u większości pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych w badaniu KEYNOTE-158 obserwowano zmniejszenie rozmiarów guza – od 75% do 79% w dostępnych analizach, a u 63% do 70% guz uległ zmniejszeniu o co najmniej 30%.

W mniejszym badaniu *Bellone 2022*, w okresie obserwacji o medianie 25,8 mies. obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem uzyskano u 58,3% (95% CI: 36,6%; 77,9%) chorych, a 8,3% leczonych pacjentek uzyskało odpowiedź całkowitą. Kontrolę choroby, w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej albo stabilizacji choroby, obserwowano u 83,3% (95% CI: 68%; 97%) pacjentek.

5.6.3.2 Metaanaliza

Ogółem, we wszystkich dostępnych analizach odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem w prospektywnych badaniach klinicznych kształtowały się w zakresie od 48% do 58%, a odsetki chorych, u których uzyskano kontrolę choroby (korzyść kliniczną) – od 66% do 83%. Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy ORR, DCR oraz BOR w badaniach KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*, na podstawie

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

wyników dostępnych z analizy przeprowadzonej przy najpóźniejszej dacie odcięcia, dostępnej dla danego punktu końcowego.

Tabela 25. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT.

Badanie	Źródło	N	n (%)	Metaanaliza*		
				Heterogeniczność	Model	% (95% CI)
ORR						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	47 (50%)	$I^2 = 0\%$, $p = 0,4781^\dagger$	<i>Fixed</i>	51,7% (42,5%; 60,8%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	14 (58,3%)			
DCR						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	64 (68%)*	$I^2 = 53\%$, $p = 0,1460^\dagger$	<i>Fixed</i>	71,6% (62,9%; 79,5%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	20 (83,3%)			
BOR						
CR						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	15 (16%)	$I^2 = 0\%$, $p = 0,3995^\dagger$	<i>Fixed</i>	14,0% (8,1%; 21,1%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	2 (8,3%)			
PR						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	32 (34%)	$I^2 = 50\%$, $p = 0,1564^\dagger$	<i>Fixed</i>	37,1% (28,4%; 46,1%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	12 (50,0%)			
StD						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	17 (18%)	$I^2 = 0\%$, $p = 0,4210^\dagger$	<i>Fixed</i>	19,1% (12,3%; 26,9%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	6 (25,0%)			
PD						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	26 (28%)	$I^2 = 9\%$, $p = 0,2945^\dagger$	<i>Fixed</i>	25,1% (17,5%; 33,5%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	4 (16,7%)			

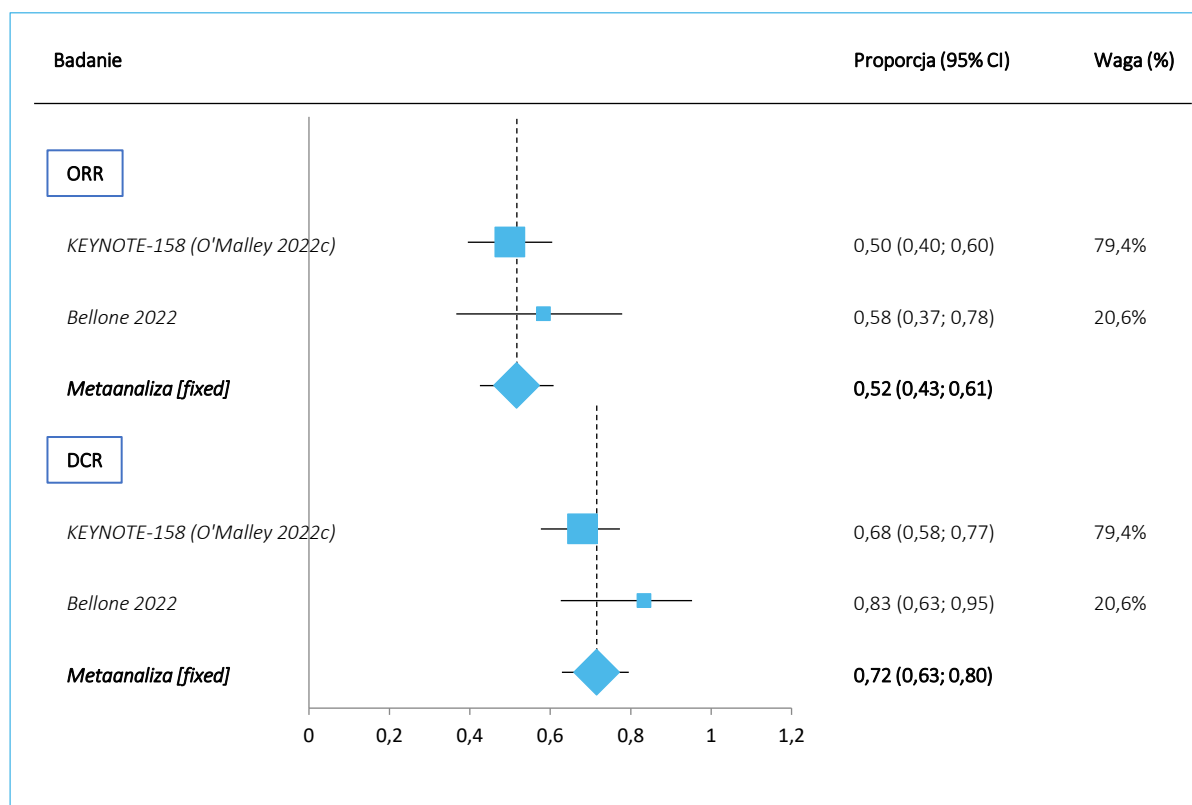
* obliczone na podstawie dostępnych danych;

† test Q-Cochrana

Wyniki testów heterogeniczności wskazują na wysoką spójność wyników badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* w ocenie ORR i umiarkowaną heterogeniczność wyników oceny DCR. Zgodnie z przyjętym kryterium wartości p w teście Q-Cochrana metaanaliza wyników oceny wymienionych punktów końcowych przeprowadzono w modelu efektów stałych (ang. *fixed*). Odsetek pacjentek uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* wynosi 51,7% (95% CI: 42,5%; 60,8%), a zmetaanalizowana proporcja chorych, u których

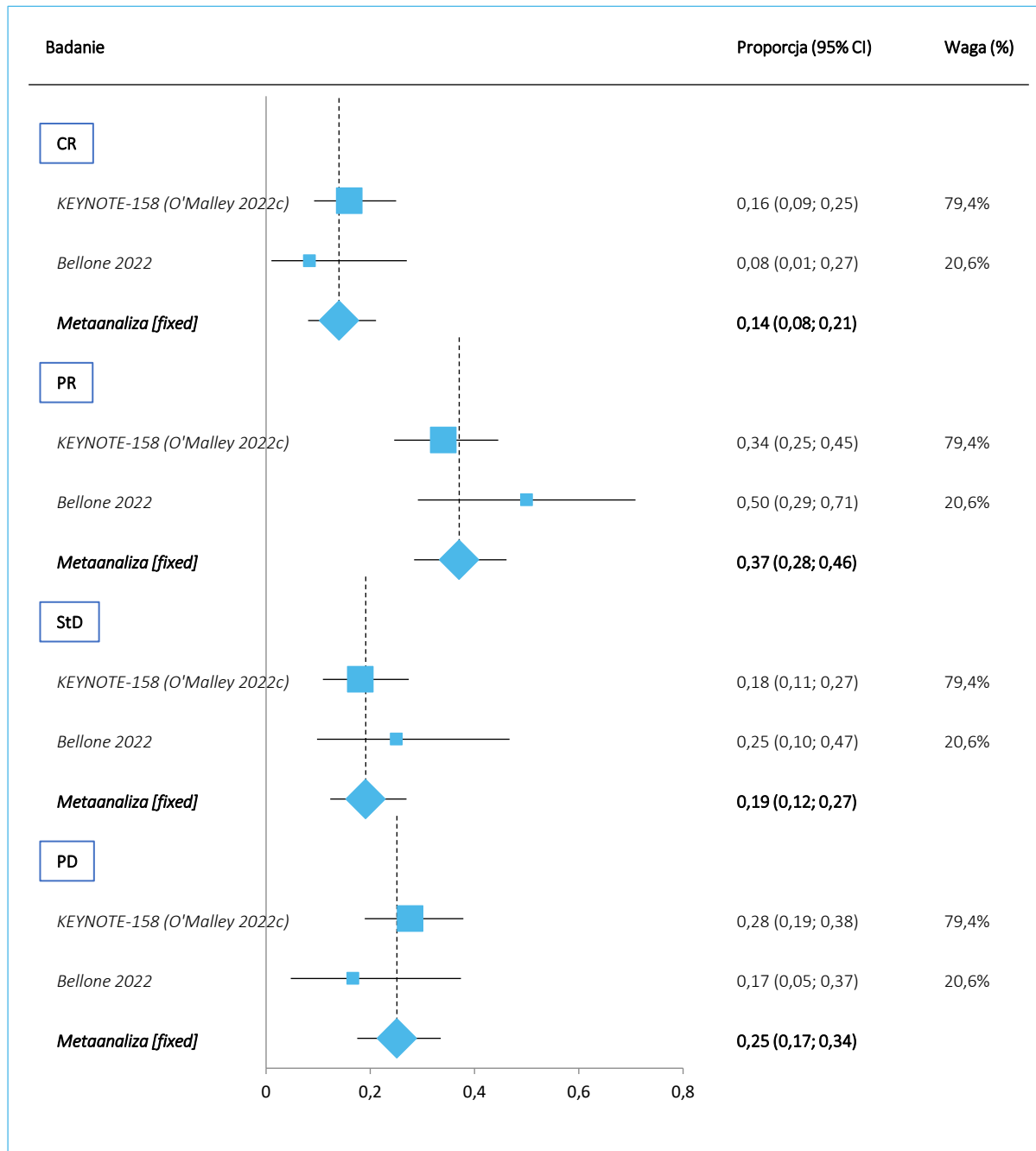
uzyskano kontrolę choroby – 71,6% (95% CI: 62,9%; 79,5%). Wyniki omówionych metaanaliz przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 2. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i kontrola choroby (DCR) w ocenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT.



Także w ocenie poszczególnych kategorii BOR wyniki badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* cechują się niską (CR, StD, PD) lub umiarkowaną (PR) heterogenicznością. Metaanalizy wymienionych punktów końcowych przeprowadzono w modelu efektów stałych. Odsetek pacjentek uzyskujących całkowitą i częściową odpowiedź na leczenie pembrolizumabem, oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* wynosi, odpowiednio, 14,0% (95% CI: 8,1%; 21,1%) i 37,1% (28,4%; 46,1%), a zmetaanalizowana proporcja chorych, u których obserwowano, jak BOR, stabilizację choroby – 19,1% (95% CI: 12,3%; 26,9%). Progresji choroby jako BOR, na podstawie przeprowadzonej analizy, w analizowanej populacji chorych należy się spodziewać z częstością 25,1% (95% CI: 17,5%; 33,5%).

Wykres 3. Odsetki CR, PR, SD lub PD uzyskanych jako BOR w ocenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT.



5.6.3.1 Wyniki w podgrupach

W obu włączonych do przeglądu badaniach klinicznych przeprowadzono ocenę wybranych parametrów odpowiedzi na leczenie w podgrupach. W poszczególnych badaniach i publikacjach analizowano jednak odmiennie zdefiniowane podgrupy, wobec czego wyniki każdej serii analiz w podgrupach przedstawiono w odrębnej tabeli i omówiono osobno. Z wymienionych powodów nie przeprowadzono również

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

metaanalizy podgrup z badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* (nie wyróżniono tak samo zdefiniowanych podgrup).

Analizy podgrup z badania KEYNOTE-158

W publikacji *O'Malley 2022a* prezentującej wyniki drugiej analizy skuteczności w łącznej populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohort D i K badania KEYNOTE-158 (data odcięcia 05.10.2020 r., mediana czasu do daty odcięcia: 42,6 mies.) w populacji ASaT, z uwzględnieniem chorych włączonych do badania ≥ 26 tyg. przed datą odcięcia, analizowano wyniki oceny odpowiedzi w zakresie ORR, BOR (z możliwością oszacowania DCR), TTR i DoR w podgrupach wyróżnionych względem liczby linii wcześniejszych terapii (1 lub ≥ 2) oraz ORR w podgrupach chorych poddanych lub niepoddanych wcześniejszej radioterapii. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu KEYNOTE-158, w publikacji *O'Malley 2022a*.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158					
	Połączone podgrupy z kohort D i K					
Data odcięcia (źródło)	05.10.2020 (<i>O'Malley 2022a</i>)					
Populacja	ASaT, ≥ 26 tyg. od włączenia					
Okres obserwacji, mediana [mies.]	42,6					
Podgrupa	Ogółem	Liczba wcześniejszych linii terapii		Wcześniejsza RT		
		1	≥ 2	Tak	Nie	
N	79	38	41	56	23	
ORR, n (%) [95% CI]	38 (48%) [37%; 60%]	20* (53%) [36%; 69%]	18* (44%) [28%; 60%]	29* (52%) [38%; 65%]	9* (39%) [20%; 61%]	
DCR, n (%) [95% CI]	52 (66%*)	29 (76%*)	23 (56%*)	–	–	
BOR, n (%) [95% CI]	CR	11 ^f (14%)	7 (18%)	4 (10%)	–	–
	PR	27 (34%)	13 (34%)	14 (34%)	–	–
	StD	14 (18%)	9 (24%)	5 (12%)	–	–
	PD	23 (29%)	8 (21%)	15 (37%)	–	–
	Nieosiągalna do oceny	1 (1%)	1 (3%)	0	–	–
Nie oceniono	3 (4%)	0	3 (7%)	–	–	
TTR, mediana (zakres) ^a [mies.]	2,3 (1,3; 10,6)	2,1 (1,9; 10,5)	3,2 (1,3; 10,6)	–	–	
DoR, mediana (zakres) ^a [mies.]	NO (2,9; 49,7+)	NO (4,9; 49,71)	32,6 (2,9; 49,61)	–	–	
Długotrwała (≥ 9 mies.) odpowiedź, n/N (%) ^a	–	–	–	–	–	

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	KEYNOTE-158					
	Połączone podgrupy z kohort D i K					
DoR, %†	6 mies.	–	–	–	–	–
	≥1 rok	88%	88%	88%	–	–
	≥18 mies.	–	–	–	–	–
	≥2 lata	73%	81%	62%	–	–
	≥3 lata	68%	81%	50%	–	–
	≥4 lata	–	–	–	–	–

„+” od czasu ostatniej oceny odpowiedzi nie doszło do progresji choroby;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ analizowano w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR);

† estymator Kaplana-Meiera

W prezentowanej analizie z badania KEYNOTE-158 wysokie odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie odnotowano zarówno u chorych, które rozpoczęły leczenie pembrolizumabem po niepowodzeniu jednej wcześniejszej linii leczenia, jak i u chorych po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach, odpowiednio, 53% i 44%. W obu analizowanych podgrupach obserwowano całkowite odpowiedzi na leczenie (18% i 10%), jak również wysoki odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę nowotworu w postaci odpowiedzi lub stabilizacji choroby (76% i 56%). Pacjentki mniej przeleczone uzyskiwały odpowiedź na leczenie w czasie nieco krótszym od chorych po co najmniej 2 liniach terapii: mediana TTR 2,1 vs 3,2 miesiące. Ponadto chore po tylko 1 wcześniejszej linii leczenia uzyskiwały, przeciętnie, bardziej długotrwałe odpowiedzi; niemniej mediana DoR także w podgrupie bardziej przeleczonej była wysoka: odpowiednio NO i 32,6 mies. Szacowane odsetki chorych z DoR wynoszącym co najmniej rok, 2 i 3 lata w porównywanych podgrupach wynosiły, odpowiednio, po 88%, 81% i 62% oraz 81% i 50%.

W publikacji *O'Malley 2022c* prezentującej wyniki trzeciej, najbardziej aktualnej analizy skuteczności w łącznej populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohort D i K badania KEYNOTE-158 (data odcięcia 12.01.2022 r., mediana czasu do daty odcięcia: 54,5 mies.) w populacji ASaT, z uwzględnieniem chorych włączonych do badania ≥26 tyg. przed datą odcięcia, analizowano wyniki oceny odpowiedzi w zakresie ORR w podgrupach wyróżnionych względem liczby linii wcześniejszych terapii (1 lub >1) oraz podgrupie pacjentek, w przypadku których wcześniejsza systemowa terapia standardowa obejmowała wyłącznie leczenie neoadiuwantowe i/lub adiuwantowe. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu KEYNOTE-158, w publikacji *O'Malley 2022c*.

Punkt końcowy		KEYNOTE-158		
		Połączone podgrupy z kohort D i K		
Data odcięcia (źródło)		12.01.2022 (<i>O'Malley 2022c</i>)		
Populacja		ASaT		
Okres obserwacji, mediana [mies.]		54,5		
Podgrupa		Wcześniejsze linie terapii		
		Wyłącznie leczenie neoadiuwantowe i/lub adiuwantowe	1 wcześniejsza linia terapii	>1 wcześniejsza linia terapii
N	94	10†	39	45
ORR, n (%) [95% CI]	47 (50%) [39,5%; 60,5%]	4* (40%)	23* (59%)	20* (44%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† z czego 9 chorych otrzymało uprzednio wyłącznie leczenie adiuwantowe, a 1 pacjentka – zarówno leczenie neoadiuwantowe, jak i adiuwantowe

W prezentowanej, najbardziej aktualnej analizie skuteczności z badania KEYNOTE-158 wysokie odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie odnotowano zarówno u chorych, które rozpoczęły leczenie pembrolizumabem po niepowodzeniu jednej wcześniejszej linii leczenia, jak i u chorych po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach, odpowiednio, 59% i 44%. Nieco niższy wskaźnik odpowiedzi – 40% – obserwowano u pacjentek, w przypadku których wcześniejsze leczenie standardowe stanowiła wyłącznie terapia neoadiuwantowa lub adiuwantowa, należy jednak mieć na uwadze bardzo niewielką liczebność tej podgrupy (N = 10).

W dostępnych publicznie dokumentach z procedury rejestracyjnej (*EPAR Keytruda 2022*) zidentyfikowano analizę podgrup wykonaną w ramach oceny skuteczności pembrolizumabu w podgrupie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohorty K badania KEYNOTE-158, przy dacie odcięcia 05.10.2020 r. (mediana okresu obserwacji: 16,6 mies.). Analizowano wyniki oceny ORR w zależności od wieku (<65 vs ≥65 lat), rasy (biała vs inne) i liczby wcześniejszych terapii (<2 vs ≥2). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu KEYNOTE-158, w publikacji *EPAR Keytruda 2022*.

Punkt końcowy		KEYNOTE-158					
		Podgrupa z kohorty K					
Data odcięcia (źródło)		05.10.2020 (<i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i>)					
Populacja		ASaT, ≥6 mies. od włączenia					
Okres obserwacji, mediana [mies.]		16,6					
Podgrupa	Ogółem	Wiek [lata]		Rasa		Liczba wcześniejszych linii terapii	
		<65	≥65	Biała	Inne	<2	≥2
N	68	36	32	59	8	33	35
ORR, n (%) [95% CI]	33 (48,5%) [36,2%; 61,0%]	14* (38,9%) [23,1%; 56,5%]	19* (59,4%) [40,6%; 76,3%]	29* (49,2%) [35,9%; 62,5%]	4* (50,0%) [15,7%; 84,3%]	17* (51,5%) [33,5%; 69,2%]	16* (45,7%) [28,8%; 63,4%]

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Omawiana analiza podgrup w ramach subpopulacji chorych z EC z kohorty K wykazała, że bardzo zbliżony, wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi na pembrolizumab, jest uzyskiwany niezależnie od rasy pacjentek (biała: 49,2%; inne: 50,0%), jak i liczby wcześniejszych linii leczenia (<2: 51,5%; ≥2: 45,7%). W podgrupach wyróżnionych względem wieku pacjentki w wieku ≥65 lat uzyskiwały odpowiedź nieco częściej niż młodsze chore (<65 lat), niemniej wskaźnik ORR w obu podgrupach, odpowiednio 59,4% i 38,9%, pozostawał w zakresie 95% CI wokół oszacowania dla całej analizowanej subpopulacji.

Analizy podgrup z badania *Bellone 2022*

W badaniu *Bellone 2022* jedynymi analizowanymi podgrupami były, wyróżnione zgodnie z celem tego badania, podgrupy chorych wyróżnione na podstawie rodzaju zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania – tj. z guzem typu „*Lynch-like*” (z somatycznymi mutacjami genów MMR) lub rakiem sporadycznym (z homozygotyczną metylacją promotora genu *MLH1*). Z podziałem na wspomniane grupy pacjentek oceniono wskaźniki ORR, BOR (z możliwością obliczenia DCR) oraz TTR. Wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 29. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu *Bellone 2022*.

Punkt końcowy		<i>Bellone 2022</i>		
Data odcięcia (źródło)		23.11.2020 (<i>Bellone 2022</i> , <i>Bellone 2021</i>)		
Populacja		ASaT		
Okres obserwacji, mediana [mies.]		25,8		
Podgrupa	Ogółem	Typ guza pod względem cechy MSI-H		
		<i>Lynch-like</i>	Sporadyczny	
N	24	6	18	
ORR, n (%) [95% CI]	14 (58,3%) [36,6%; 77,9%]	6 (100%)	8 (44%)	
		p = 0,024		
DCR, n (%) [95% CI]	20 (83,3%) [68%; 97%]	6 (100%)	14 (78%)*	
BOR, n (%) [95% CI]	CR	2 (8,3%)	0	
	PR	12 (50,0%)	8 (44%)*	
	StD	6 (25,0%)	6 (33%)*	
	PD	4 (16,7%)	4 (22%)*	
	Nieemożliwa do oceny	0	0	
	Nie oceniono	0	0	
TTR, mediana (IQR)^ [dni]	bd.	62 (53; 75)	177 (86; 460)	
		p = 0,020		

„+” od czasu ostatniej oceny odpowiedzi nie doszło do progresji choroby;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ analizowano w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR)

Obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem w badaniu *Bellone 2022* zaobserwowano u wszystkich pacjentek z guzami typu „*Lynch-like*” (ORR = 100%, DCR = 100%), a u 33% chorych w tej podgrupie uzyskano odpowiedź całkowitą. Podgrupa z rakiem sporadycznym wykazywała niższy, lecz nadal wysoki odsetek odpowiedzi – 44% i wszystkie odpowiedzi stanowiły remisje częściowe. Różnica w ORR pomiędzy omawianymi podgrupami była statystycznie istotna ($p = 0,024$). Kontrolę choroby uzyskano u 78% z nich. Ponadto u pacjentek z guzami „*Lynch-like*”, w porównaniu do chorych z rakiem sporadycznym, istotnie szybciej dochodziło do uzyskania odpowiedzi: mediana TTR równa, odpowiednio, 62 vs 177 dni. Wyniki opisanej analizy podgrup wskazują zatem na uzyskiwanie korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem u chorych z nowotworami powstałymi w wyniku obu analizowanych mechanizmów, przy szczególnie wysokiej skuteczności tej terapii u pacjentek z guzem typu somatycznymi mutacjami genów MMR. Interpretując opisane wyniki należy mieć jednak na uwadze niskie liczebności

porównywanych podgrup, w szczególności bardzo niską liczbę chorych z guzami typu „Lynch-like” (N = 6).

5.6.4 Jakość życia

Wpływ leczenia pembrolizumabem na jakość życia pacjentek z wcześniej leczonym, zaawansowanym MSI-H/dMMR EC poddano ocenie w badaniu KEYNOTE-158, w łącznej subpopulacji chorych z tym typem guza włączonych do kohort D i K, w okresie obserwacji o medianie 14,2 miesiąca (data odcięcia danych do analizy: 05.10.2020 r.). Wszystkie wyniki oceny QoL opisano w publikacji *O'Malley 2022b*.

W ocenie wykorzystano dwa walidowane narzędzia oceny jakości życia związanej ze zdrowiem: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30* (EORTC QLQ-C30) oraz EQ-5D-3L. Oba wymienione kwestionariusze były początkowo, w cyklach 1-4, dostarczane do wypełnienia pacjentkom w każdym cyklu leczenia pembrolizumabem, następnie co 3 cykle przez 9 miesięcy, a następnie co 4 cykle – do progresji choroby lub przerwania leczenia, jak również po 30 dniach po zakończeniu leczenia (lub podczas wizyty związanej z oceną bezpieczeństwa w 30-dniowym okresie po ukończeniu leczenia). Opisane kwestionariusze były prezentowane pacjentkom w postaci elektronicznej, przez przeszkolony w tym zakresie personel, podczas planowych wizyt – przed podaniem dawki pembrolizumabu, oceną zdarzeń niepożądanych lub wykonaniem badania obrazowego.

Oceniono zmiany w poszczególnych skalach i pytaniach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz wskaźnika EQ-5D-3L (EQ-5D-3L index) i wyniku w wizualnej skali analogowej narzędzia EQ-5D-3L (EQ-5D-3L VAS), względem wartości wyjściowych, po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (okres obserwacji zdefiniowany jako główny) oraz po dłuższym czasie – dane były dostępne do maksymalnie 111 tygodnia od rozpoczęcia leczenia.

Ocenił także odsetki chorych, u których uzyskano poprawę (o ≥ 10 pkt), pogorszenie (o ≥ 10 pkt) lub stabilizację wyników (zmiana o < 10 pkt) w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status/Quality Of Life*). Minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID; ang. *Minimal Clinically Important Difference/Minimal Important Difference*) w skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oceniono w dostępnej literaturze naukowej na > 5 punktów w populacji chorych na raka endometrium (*Salehi 2018*) lub, wyłącznie w odniesieniu do skali GHS/QoL – na ok. 3 punkty, wg oceny w szerszej populacji chorych onkologicznie (*Hong 2013*). Z kolei wielkość MCID dla zmian w kwestionariuszu EQ-5D oceniono na, w zależności od wyboru testu referencyjnego, od 0,06 do 0,08 pkt dla zmiany wskaźnika EQ index oraz 7 pkt dla zmiany w skali VAS (*Pickard 2010*).

Wyniki oceny QoL analizowano w populacji pacjentek, które otrzymały ≥ 1 dawkę pembrolizumabu (ASaT) i dokonały ≥ 1 samooceny stanu zdrowia (co rozumiano jako dostępność wyników dla ≥ 1 „itemu” kwestionariusza). Wspomniane kryteria spełniły 84 pacjentki, z czego 76 (90%) wypełniło wyjściowo kwestionariusz EORTC QLQ-C30, a kwestionariusz EQ-5D-3L – 79 (94%) chorych. Także odsetki pacjentek, które dokonały samooceny, spośród chorych, które mogły tego dokonać w danym momencie obserwacji (ang. *compliance rates*) były wysokie, w przypadku obu narzędzi, w 9 tygodniu od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio 92% i 93%) i przekraczały 50% na każdej z wizyt, do ostatniego dostępnego tygodnia (tydzień 111).

5.6.4.1 Średnie zmiany wyników w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Wartości średnich zmian wyników w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, ocenionych w 9 tygodniu od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem, względem wartości wyjściowych, w całej ocenianej grupie chorych, jak również w podgrupach wyróżnionych względem najlepszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie wg RECIST (wersja 1.1), przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 punktowane są w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia/wyższy poziom funkcjonowania w skalach ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) i skalach funkcjonalnych oraz gorszą jakość życia (większe nasilenie dolegliwości) w skalach objawowych i dodatkowych pytaniach dotyczących objawów choroby i konsekwencji finansowych. W tabeli kolorem zielonym zaznaczono wyniki (średnia zmiana i obie granice 95% CI) wskazujące na poprawę w danej skali, a czerwonym – pogorszenie; wyniki, w przypadku dla których 95% CI wokół średniej zmiany obejmowały „0” interpretowano jako stabilne.

Tabela 30. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w okresie obserwacji 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych); badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (O'Malley 2022b).

Skala	Średnia (95% CI) [pkt]				
	Ogółem, N = 63	CR/PR, N = 35	StD, N = 12	PD, N = 16	
GHS/QoL‡	Wyjściowo	65,61 (SD: 20,11)	65,48 (SD: 20,12)	74,31 (SD: 13,04)	59,38 (SD: 22,95)
	Zmiana†	6,08 (0,71; 11,46)	11,67 (5,33; 18,00)	0,69 (-8,46; 9,85)	-2,08 (-17,08; 12,91)
Skale funkcjonalne, zmiana††					
Funkcjonowanie fizyczne	1,90 (-3,08; 6,89)	6,67 (0,02; 13,31)	-0,00 (-7,00; 7,00)	-7,08 (-19,49; 5,32)	
Pełnienie ról społecznych	-0,26 (-6,27; 5,74)	8,10 (1,24; 14,95)	-8,33 (-17,91; 1,25)	-12,50 (-28,55; 3,55)	

Skala	Średnia (95% CI) [pkt]			
	Ogółem, N = 63	CR/PR, N = 35	StD, N = 12	PD, N = 16
Funkcjonowanie emocjonalne	3,31 (-1,87; 8,48)	8,57 (3,00; 14,15)	4,86 (-8,58; 18,30)	-9,38 (-22,23; 3,48)
Pamięć i koncentracja	-0,00 (-5,00; 5,00)	3,81 (-1,93; 9,55)	4,17 (-0,62; 8,96)	-11,46 (-26,22; 3,30)
Funkcjonowanie społeczne	3,97 (-3,48; 11,42)	9,05 (1,15; 16,94)	15,28 (-0,01; 30,56)	-15,63 (-35,74; 4,49)
Skale objawowe, zmiana^{†^}				
Zmęczenie	-1,23 (-6,74; 4,27)	-8,25 (-14,42; -2,09)	3,70 (-9,19; 16,59)	10,42 (-3,34; 24,17)
Nudności i wymioty	1,85 (-2,74; 6,44)	-3,81 (-9,55; 1,93)	1,39 (-1,67; 4,45)	14,58 (2,95; 26,22)
Ból	-12,17 (-19,53; -4,81)	-18,57 (-26,15; -10,99)	-11,11 (-25,63; 3,40)	1,04 (-21,30; 23,38)
Pytania dodatkowe, zmiana^{†^}				
Duszności	2,65 (-2,42; 7,71)	1,90 (-4,87; 8,67)	0,00 (-12,77; 12,77)	6,25 (-5,39; 17,89)
Bezsenna	-7,94 (-14,46; -1,41)	-8,57 (-17,06; -0,08)	-5,56 (-17,78; 6,67)	-8,33 (-26,10; 9,43)
Utrata apetytu	-5,29 (-12,71; 2,13)	-17,14 (-24,68; -9,60)	2,78 (-8,13; 13,68)	14,58 (-5,89; 35,06)
Zaparcia	-2,12 (-9,93; 5,70)	-9,52 (-18,97; -0,08)	2,78 (-3,34; 8,89)	10,42 (-12,71; 33,55)
Biegunka	-1,59 (-7,31; 4,14)	-0,95 (-6,83; 4,93)	-8,33 (-21,50; 4,83)	2,08 (-15,64; 19,81)
Trudności finansowe będące konsekwencją choroby	-3,70 (-9,16; 1,76)	-7,62 (-15,99; 0,75)	2,78 (-8,13; 13,68)	0,00 (-9,17; 9,17)

† kolorem zielonym zaznaczono wyniki (średnia zmiana i obie granice 95% CI) wskazujące na poprawę w danej skali, a czerwonym – pogorszenie; wyniki, w przypadku dla których 95% CI wokół średniej zmiany obejmowały „0” interpretowano jako stabilne;

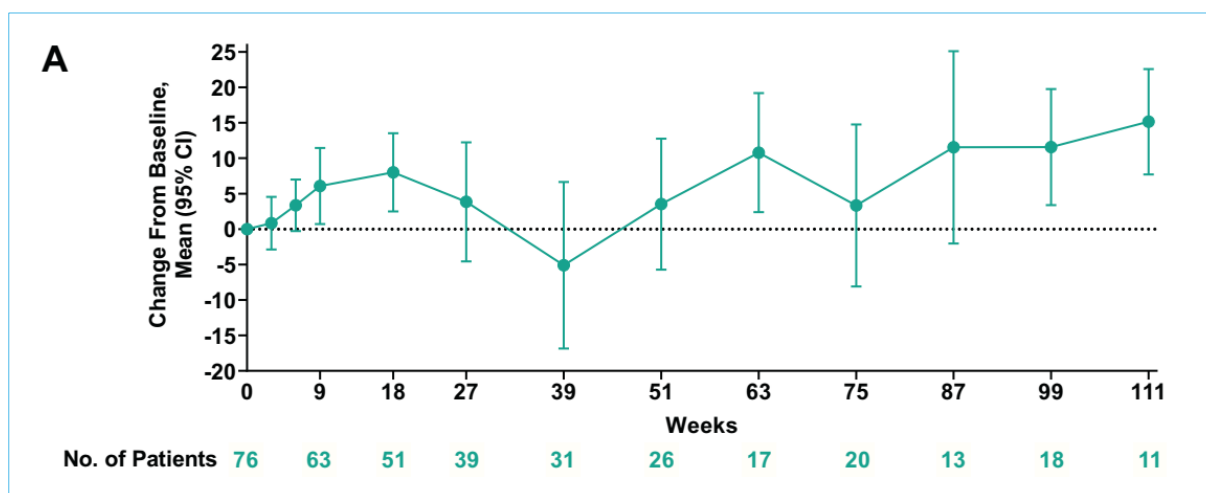
‡ 0-100 punktów, większa liczba punktów – lepsza jakość życia/funkcjonowanie; zwiększenie punktacji – poprawa;

^ 0-100 punktów, większa liczba punktów – gorsza jakość życia/większe nasilenie objawów/trudności; zwiększenie punktacji – pogorszenie;

W całej analizowanej populacji pacjentek odnotowano poprawę średniej, ogólnej oceny jakości życia w skali GHS/QoL o 6,08 (95% CI: 0,71; 11,46) punktu, od wartości wyjściowej do 9 tygodnia obserwacji. W podgrupach wyodrębnionych na podstawie BOR średnia zmiana w skali GHS/QoL od wartości wyjściowej do 9 tygodnia obserwacji wyniosła 11,67 (95% CI: 5,33; 18,00) punktów, u pacjentek, u których uzyskano CR lub PR, 0,69 (95% CI: -8,46; 9,85) u chorych z StD oraz -2,08 (95% CI: -17,08; 12,91) u pacjentek z PD. W dłuższym okresie obserwacji, obejmującym czas od rozpoczęcia leczenia do 111 tygodnia, w całej analizowanej populacji widoczna była poprawa jakości życia w skali GHS/QoL – we wszystkich punktach czasowych obserwacji, z wyjątkiem tygodnia 39, w którym odnotowano duży, nagły spadek jakości życia u dwóch pacjentek (o -100 punktów u pacjentki, która zmarła ok. 3 miesiące później oraz o -75 punktów w przypadku chorej, u której w okresie 39 tygodni od rozpoczęcia leczenia

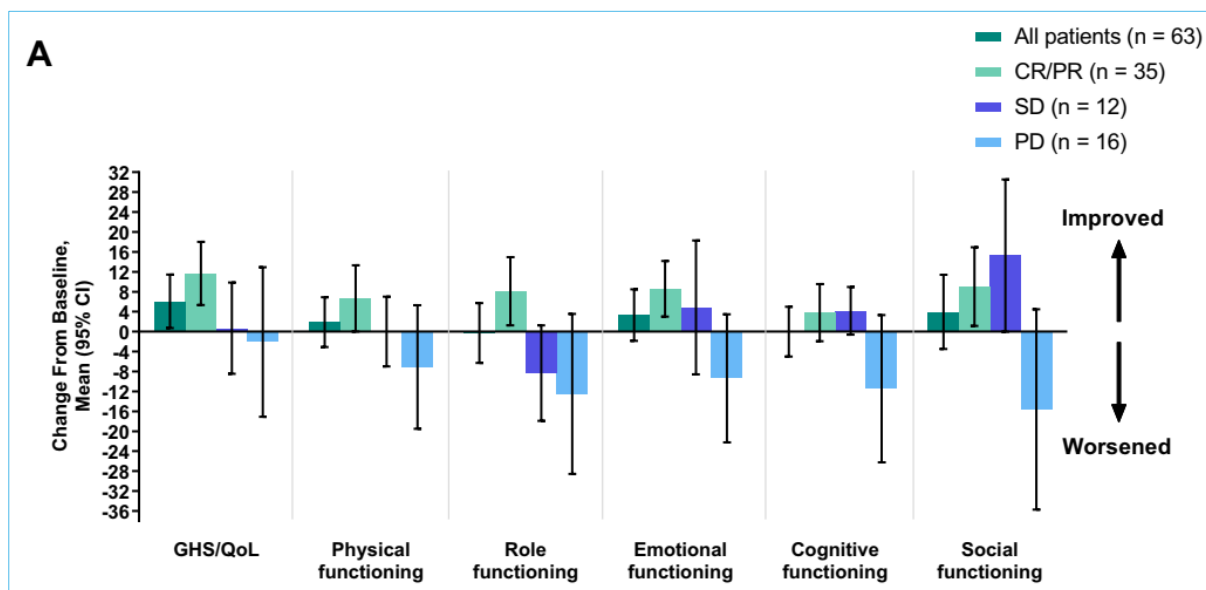
odnotowano wystąpienie szeregu zdarzeń niepożądanych w 1 stopniu nasilenia – bólu stawów i żeber, trudności w oddychaniu, gorączki, dyskomfortu w podbrzuszu, zapalenia dziąseł i nudności, z których żadne nie zostało uznane za związane z leczeniem). Wyniki w publikacji przedstawiono wyłącznie w postaci graficznej (Fig. 1A, s. 249 w publikacji *O'Malley 2022b* – patrz niżej; brak danych liczbowych do ekstrakcji).

Wykres 4. Średnia zmiana oceny QoL w skali GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w najdłuższym dostępnym czasie obserwacji; badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (*O'Malley 2022b, Fig. 1A, s. 249*).



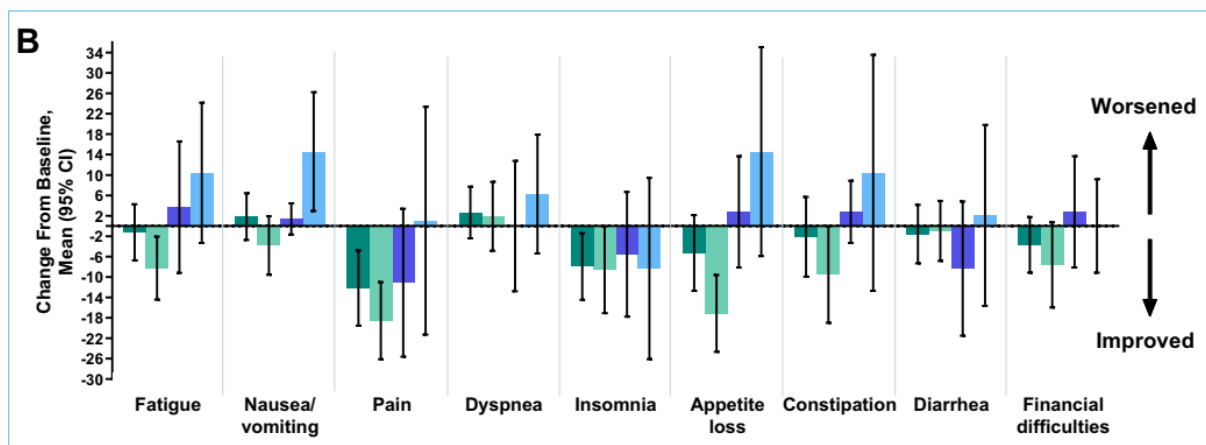
W zakresie skal funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30, w całej analizowanej populacji chorych średnie zmiany z 95% CI wskazywały na stabilizację jakości życia pacjentek, do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, we wszystkich ocenianych domenach – funkcjonowania fizycznego (1,90 [95% CI: -3,08; 6,89]), pełnienia ról społecznych (-0,26 [95% CI: -6,27; 5,74]), funkcjonowania emocjonalnego (3,31 [95% CI: -1,87; 8,48]), poznawczego (-0,00 [95% CI: -5,00; 5,00]) oraz społecznego (3,97 [95% CI: -3,48; 11,42]). W podgrupie pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie średnie oceny uległy poprawie w domenach funkcjonowania fizycznego (6,67 [95% CI: 0,02; 13,31]), pełnienia ról społecznych (8,10 [95% CI: 1,24; 14,95]) oraz funkcjonowania emocjonalnego (8,57 [95% CI: 3,00; 14,15]) i społecznego (9,05 [95% CI: 1,15; 16,94]), a funkcjonowanie poznawcze pozostało na poziomie wyjściowym (3,81 [95% CI: -1,93; 9,55]). W podgrupie chorych z StD średnie wyniki we wszystkich skalach funkcjonalnych pozostały stabilne, przy szerokich 95% przedziałach ufności w przypadku niektórych skal. Także w podgrupie chorych, z progresją choroby (PD jako BOR) 95% CI wokół średnich nie wskazywały na jednoznaczne pogorszenie w skalach funkcjonalnych (obejmowały wartość „0”), niemniej średnie wartości zmian wskazywały na pogorszenie, a przedziały ufności były szerokie.

Wykres 5. Średnia zmiana oceny QoL w skalach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w okresie obserwacji 9 tygodni; badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (O'Malley 2022b, Fig. 2A, s. 250).



W skalach objawowych i pozostałych pytaniach QLQ-C30, w których zmniejszenie liczby punktów oznacza złagodzenie dolegliwości, w całej analizowanej kohorcie odnotowano poprawę, do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, w zakresie bólu (-12,17 [95% CI: -19,53; -4,81]) i bezsenności (-7,94 [95% CI: -14,46; -1,41]) oraz stabilizację wyników samooceny zmęczenia (-1,23 [95% CI: -6,74; 4,27]), nudności i wymiotów (1,85 [95% CI: -2,74; 6,44]), duszności (2,65 [95% CI: -2,42; 7,71]), utraty apetytu (-5,29 [95% CI: -12,71; 2,13]), zaparc (-2,12 [95% CI: -9,93; 5,70]), biegunki (-1,59 [95% CI: -7,31; 4,14]) i trudności finansowych (-3,70 [95% CI: -9,16; 1,76]). W podgrupie pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie średnie zmiany z 95% CI wskazywały na znaczące złagodzenie zmęczenia (-8,25 [95% CI: -14,42; -2,09]), bólu (-18,57 [95% CI: -26,15; -10,99]), bezsenności (-8,57 [95% CI: -17,06; -0,08]), utraty apetytu (-17,14 [95% CI: -24,68; -9,60]) i zaparc (-9,52 [95% CI: -18,97; -0,08]) oraz stabilizację w skalach nudności i wymiotów (-3,81 [95% CI: -9,55; 1,93]), duszności (1,90 [95% CI: -4,87; 8,67]), biegunki (-0,95 [95% CI: -6,83; 4,93]) oraz trudności finansowych (-7,62 [95% CI: -15,99; 0,75]). W podgrupie chorych z StD średnie wyniki we wszystkich skalach objawowych i pytaniach dodatkowych pozostały stabilne, przy szerokich 95% przedziałach ufności w przypadku niektórych skal. W podgrupie pacjentek pozostających w progresji obserwowano pogorszenie w skali nudności i wymiotów (14,58 [95% CI: 2,95; 26,22]), a w pozostałych skalach/pytaniach objawowych – stabilizację punktacji (95% CI wokół średnich zmian obejmowały wartość „0”), niemniej średnie wartości zmian wskazywały na pogorszenie w przypadku większości analizowanych dolegliwości, a przedziały ufności były szerokie.

Wykres 6. Średnia zmiana oceny QoL w skalach objawowych i pytaniach dodatkowych kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w okresie obserwacji 9 tygodni; badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (O'Malley 2022b, Fig. 2B, s. 250).



5.6.4.2 Poprawa, pogorszenie lub stabilizacja wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

W kolejnej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentek, u których w 9 tygodniu od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem odnotowano poprawę o ≥ 10 pkt, pogorszenie o ≥ 10 pkt lub stabilizację wyniku w skali ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 (skala GHS/QoL). Zmiany o ≥ 10 pkt, zgodnie z dostępnymi oszacowaniami MCID, oznaczają zmiany klinicznie istotne na poziomie co najmniej dwukrotności MCID (Hong 2013, Salehi 2018). Zmianę o < 10 pkt interpretowano jako wynik stabilny.

Tabela 31. Poprawa, pogorszenie lub stabilizacja wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, w okresie obserwacji 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych); badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (O'Malley 2022b).

Kierunek zmiany wyniku w skali GHS/QoL, tydzień 9	N	n (%)
Poprawa o ≥ 10 pkt	84†	24 (29%)
Stabilizacja (zmiana o < 10 pkt)		30 (36%)
Poprawa lub stabilizacja		54 (64%)
Pogorszenie o ≥ 10 pkt		9 (11%)

† ocena została przeprowadzona w całej populacji pacjentek, które otrzymały ≥ 1 dawkę pembrolizumabu (ASaT) i dokonały ≥ 1 samooceny stanu zdrowia (nie wykluczano chorych, u których nie było możliwe dokonanie oceny zmian w 9 tygodniu od rozpoczęcia leczenia)

W całej analizowanej populacji chorych, po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem stabilizację lub poprawę jakości życia w skali GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uzyskało 64% pacjentek. Poprawę jakości życia o ≥ 10 punktów (tj. o co najmniej dwukrotność minimalnej różnicy istotnej klinicznie) względem wartości wyjściowej odnotowano w przypadku 29% pacjentek, a u 36% wyniki samooceny pozostawały stabilne. Pogorszenie jakości życia w skali GHS/QoL obserwowano u 11% leczonych pacjentek.

5.6.4.3 Średnie zmiany wyników w kwestionariuszu EQ-5D-3L

Wartości średnich zmian wyników w kwestionariuszu EQ-5D-3L, ocenionych w 9 tygodniu od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem, względem wartości wyjściowych, w całej ocenianej grupie chorych, jak również w podgrupach wyróżnionych względem najlepszej uzyskanej odpowiedzi na leczenie wg RECIST (wersja 1.1), przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki w wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-3L punktowane są w skali od 0 (najgorszy stan zdrowia możliwy do wyobrażenia) do 100 (najlepszy stan zdrowia możliwy do wyobrażenia), a ogólny wskaźnik użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L index – w skali od 0 (zgon) do 1 (pełne zdrowie). W tabeli kolorem zielonym zaznaczono wyniki (średnia zmiana i obie granice 95% CI) wskazujące na poprawę w danej skali, a czerwonym – pogorszenie; wyniki, w przypadku dla których 95% CI wokół średniej zmiany obejmowały „0” interpretowano jako stabilne.

Tabela 32. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D-3L w okresie obserwacji 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych); badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (O'Malley 2022b).

Skala	Ogółem, N = 65	CR/PR, N = 36	StD, N = 12	PD, N = 17
Wyjściowo, średnia (SD)	69,68 (18,28)	72,58 (16,68)	73,25 (15,20)	61,00 (21,45)
EQ-5D-3L VAS‡ [pkt]				
Zmiana, średnia (95% CI)†	6,00 (2,25; 9,75)	9,11 (5,24; 12,98)	6,25 (-3,06; 15,56)	-0,76 (-11,19; 9,66)
Wyjściowo, średnia (SD)	0,72 (0,18)	0,73 (0,17)	0,79 (0,13)	0,63 (0,20)
EQ-5D-3L Index [^]				
Zmiana, średnia (95% CI)†	0,04 (-0,01; 0,08)	0,08 (0,03; 0,13)	-0,00 (-0,10; 0,10)	-0,03 (-0,18; 0,11)

† kolorem zielonym zaznaczono wyniki (średnia zmiana i obie granice 95% CI) wskazujące na poprawę w danej skali, a czerwonym – pogorszenie; wyniki, w przypadku dla których 95% CI wokół średniej zmiany obejmowały „0” interpretowano jako stabilne;

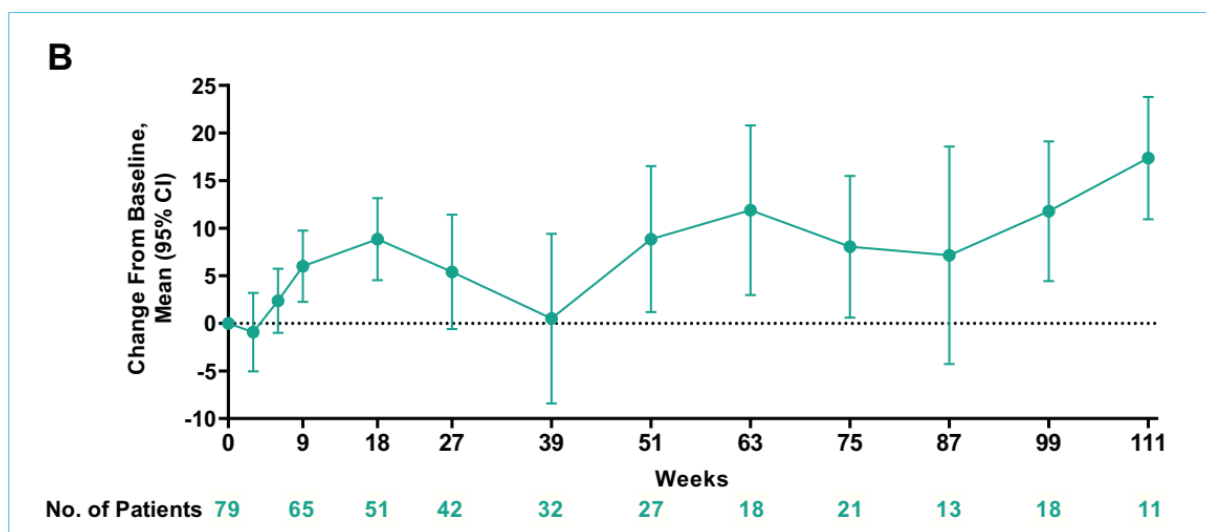
‡ 0 - 100 punktów, gdzie: 0 - najgorszy stan zdrowia możliwy do wyobrażenia, 100 – najlepszy stan zdrowia możliwy do wyobrażenia; większa liczba punktów – lepsza jakość życia; zwiększenie punktacji – poprawa;

[^] 0-1, gdzie 0 – zgon, 1 – pełne zdrowie; wyższa liczba – lepsza jakość życia; zwiększenie wskaźnika – poprawa

W całej analizowanej populacji chorych średni wynik w skali EQ-5D-3L VAS uległ poprawie, względem wartości wyjściowej, o średnio 6,00 (95% CI: 2,25; 9,75) punktów do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia,

a następnie wskazywały na dalszą poprawę lub stabilizację względem wartości wyjściowej, do ostatnich dostępnych pomiarów w 111 tygodniu od rozpoczęcia leczenia (wyniki w dłuższej obserwacji przedstawione wyłącznie w postaci graficznej – Fig. 1B, s. 249 w publikacji *O'Malley 2022b*; brak danych liczbowych do ekstrakcji). W podgrupie chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie średni wynik samooceny stanu zdrowia w skali VAS uległ poprawie, do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, o 9,11 (95% CI: 5,24; 12,98) punktu. W podgrupach pacjentek z BOR w postaci StD lub PD średnie zmiany względem wartości wyjściowych do 9 tygodnia wyniosły, odpowiednio, 6,25 (95% CI: -3,06; 15,56) oraz -0,76 (95% CI: -11,19; 9,66) punktu – czyli nie wskazywały jednoznacznie na poprawę ani pogorszenie jakości życia.

Wykres 7. Średnia zmiana oceny QoL w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-3L w najdłuższym dostępnym czasie obserwacji; badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (*O'Malley 2022b, Fig. 1B, s. 249*).



Indeks użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L nie uległ, w okresie 9 tygodni, znaczącej zmianie względem wartości wyjściowej (średnia zmiana o 0,04 [95% CI: -0,01; 0,08]) w całej analizowanej kohorcie, zaobserwowano natomiast poprawę jakości życia wyrażonej tym wskaźnikiem w podgrupie pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie (średnia zmiana o 0,08 [95% CI: 0,03; 0,13]). Średnie indeksy użyteczności stanu zdrowia w podgrupach chorych z StD i PD pozostawały stabilne w analizowanym przedziale czasowym (średnia zmiana o, odpowiednio, -0,00 [95% CI: -0,10; 0,10] oraz -0,03 [95% CI: -0,18; -0,11]).

5.7 Bezpieczeństwo

5.7.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

5.7.1.1 Wyniki w populacjach ogółem

Tabela poniżej zawiera zestawienie kluczowych danych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* – ogółem oraz wg kategorii nasilenia, ciężkości i konsekwencji w postaci przerwania leczenia.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ogółem, wg nasilenia, ciężkości i związku z przerwaniem leczenia u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacjach ASaT.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158			<i>Bellone 2022</i>
	Połączone podgrupy z kohort D i K			
Źródło	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i>	<i>O'Malley 2022a</i>	<i>O'Malley 2022c</i>	<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i>
Data odcięcia	06.12.2018	05.10.2020	12.01.2022	23.11.2020
Populacja	ASaT	ASaT	ASaT	ASaT
Okres obserwacji, mediana [mies.]	24	bd.	54,5	25,8
N	49	90	94	24
TRAEs ogółem, wg nasilenia, ciężkości i związku z przerwaniem leczenia, n (%) pacjentek [liczba zdarzeń†]				
TRAE	39 (80%)	68 (76%)	71 (76%)	20 (83%) [177]
TRAE 5 stopnia (zgon)	0 [^]	0	0	0 [0]
TRAE 3 lub 4 stopnia	8* (16%)	11 (12%)	13 (14%)	8 (33%*) [12]
TRAE 1 lub 2 stopnia	bd.	bd.	bd.	bd. (bd.) [165*]
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) TRAE	bd.	bd.	bd.	bd. (bd.) [3]
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	bd.	6 (7%)	8 (9%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† liczby zdarzeń raportowano wyłącznie w publikacjach z badania *Bellone 2022*

Co najmniej jedno TRAE wystąpiło u 76–80% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (76% w najbardziej aktualnej analizie) oraz u 83% chorych w badaniu *Bellone 2022*. Natomiast wystąpienie co najmniej jednego TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowano w przypadku 12-16% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (14% w najbardziej aktualnej analizie) oraz u 33% chorych w badaniu *Bellone 2022*. W żadnym z badań nie wystąpiło TRAE w 5 stopniu nasilenia. Ciężkie TRAE opisano tylko w publikacjach z badania *Bellone 2022*, w którym odnotowano trzy takie zdarzenia (nie podano liczby chorych). Z kolei TRAE

prowadzące do przerwania leczenia opisano wyłącznie w publikacjach z badania KEYNOTE-158 – u 7–9% pacjentek (9% w najbardziej aktualnej analizie).

Z uwagi na różnice w sposobie prezentacji danych z opisywanych badań klinicznych (w publikacji *Bellone 2022* liczby pacjentek podano wyłącznie w podziale na poszczególne TRAEs z uwzględnieniem stopnia nasilenia, nie było możliwe bezpośrednie zestawienie z częstościami zaprezentowanymi dla szerszych kategorii TRAEs w publikacjach z badania KEYNOTE-158) bardziej szczegółowe dane dotyczące obserwowanych TRAEs przedstawiono w odrębnych tabelach dla badania KEYNOTE-158 i badania *Bellone 2022*.

Wyniki oceny TRAEs w badaniu KEYNOTE-158

W tabeli poniżej przedstawiono TRAEs najczęściej odnotowywane, bez względu na stopień nasilenia, w badaniu KEYNOTE-158 – ogółem oraz z wyróżnieniem TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia.

Tabela 34. Poszczególne TRAEs, bez względu na nasilenie oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – TRAEs raportowane w publikacjach z badania KEYNOTE-158.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158		
	Połączone podgrupy z kohort D i K		
Źródło	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i>	<i>O'Malley 2022a</i>	<i>O'Malley 2022c</i>
Data odcięcia	06.12.2018	05.10.2020	12.01.2022
Populacja	ASaT	ASaT	ASaT
Okres obserwacji, mediana [mies.]	24	bd.	54,5
N	49	90	94
Poszczególne TRAE, bez względu na nasilenie			
Kryterium raportowania	Najczęstsze z odnotowanych	Odnotowane u ≥5% pacjentek	Odnotowane u ≥5% pacjentek
Świąd	–	22 (24%)	24 (26%)
Zmęczenie	13* (26%)	19 (21%)	19 (20%)
Biegunka	12* (24%)	14 (16%)	16 (17%)
Bóle stawów	–	13 (14%)	15 (16%)
Nudności	–	13 (14%)	13 (14%)
Niedoczynność tarczycy	–	12 (13%)	13 (14%)
Wysypka	–	10 (11%)	11 (12%)
Zmniejszony apetyt	–	8 (9%)	8 (9%)
Suchość w ustach	–	6 (7%)	5 (5%)
Nadczynność tarczycy	–	6 (7%)	6 (6%)
Bóle mięśni	–	6 (7%)	7 (7%)

Punkt końcowy	KEYNOTE-158		
	Połączone podgrupy z kohort D i K		
Wysypka plamisto-grudkowa	–	6 (7%)	7 (7%)
Zwiększona aktywność AST	–	5 (6%)	5 (5%)
Wymioty	–	5 (6%)	5 (5%)
Poszczególne TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia			
Kryterium raportowania	nd. (nie raportowano)	Odnutowane u ≥5% pacjentek bez względu na stopień nasilenia lub u ≥2 pacjentek w st. ≥3 lub u ≥1 pacjentki w st. 4	Odnutowane u ≥5% pacjentek bez względu na stopień nasilenia lub u ≥1 pacjentki w st. 4
Świąd	–	0	0
Zmęczenie	–	0	0
Biegunka	–	0	0
Bóle stawów	–	0	0
Nudności	–	0	0
Niedoczynność tarczycy	–	0	0
Wysypka	–	1 (1%)	1 (1%)
Zmniejszony apetyt	–	0	0
Suchość w ustach	–	0	0
Nadczynność tarczycy	–	0	0
Bóle mięśni	–	0	0
Wysypka plamisto-grudkowa	–	0	0
Zwiększona aktywność AST	–	0	0
Wymioty	–	0	0
Hiperglukemia	–	2 (2%)‡	–
Zmniejszenie liczby limfocytów	–	2 (2%)‡	–
Zwiększenie aktywności transaminaz	–	2 (2%)‡	–
Zapalenie jelit	–	1 (1%)#	1 (1%)#
Zmniejszenie liczby neutrofilów	–	1 (1%)#	1 (1%)#

^ nie odnotowano także żadnych zdarzeń niepożądanych w 5 stopniu nasilenia niezwiązanych z leczeniem (AEs w 5 stopniu nasilenia ogółem);

‡ oba TRAE wystąpiły w 3 stopniu nasilenia;

oba TRAE (zapalenie jelit i zmniejszenie liczby neutrofilów) wystąpiły w 4 stopniu nasilenia, u tej samej pacjentki i ustąpiły; u żadnej innej chorej nie odnotowano TRAE w 4. stopniu nasilenia (w populacjach analizowanych w publikacjach O'Malley 2022a i O'Malley 2022c)

Do TRAEs najczęściej występujących w badaniu KEYNOTE-158 (podano częstości oszacowane w najbardziej aktualnej analizie) należały świąd (26%), zmęczenie (20%) i biegunka (17%). W przypadku ponad 10% chorych zgłoszono także bóle stawów (16%), nudności (14%), niedoczynność tarczycy (14%) i wysypkę (12%). Pozostałe często występujące TRAEs, obserwowane w przypadku 5-10% pacjentek,

obejmowały zmniejszony apetyt, suchość w ustach, nadczynność tarczycy, bóle mięśni, wysypkę plamisto-grudkową, zwiększoną aktywność AST i wymioty. U ≥ 2 pacjentek wystąpiły następujące TRAEs w 3 stopniu nasilenia: hiperglikemia (2%), zmniejszenie liczby limfocytów (2%) oraz zwiększenie aktywności transaminaz (2%). TRAEs w 4 stopniu nasilenia – zapalenie jelit i zmniejszenie liczby neutrofilów – obserwowano u tylko jednej pacjentki (1%).

Wyniki oceny TRAEs w badaniu *Bellone 2022*

W tabeli na kolejnej stronie przedstawiono TRAEs odnotowane w populacji badania *Bellone 2022* – bez względu na nasilenie (liczba zdarzeń) oraz odrębnie w 1, 2, 3 lub 4 stopniu nasilenia.

W badaniu *Bellone 2022* odnotowano ogółem 177 TRAEs, z czego większość stanowiły zdarzenia w stopniu 1 (n = 120) i stopniu 2 (n = 45). Najliczniej wystąpiły: biegunka (22 zdarzenia), zmęczenie (12 zdarzeń) i reakcje związane z wlewem (10 zdarzeń), jak również TRAEs zaliczone do kategorii „inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” (14 zdarzeń). Obserwowano 11 zdarzeń w 3 stopniu nasilenia, najczęściej biegunkę (n = 3, u 13% pacjentek) i hiperglikemię (n = 3, u 13% pacjentek); pozostałe TRAEs 3 stopnia stanowiły pojedyncze zdarzenia nadczynności tarczycy, zmęczenia, zwiększonej aktywności ALP, hipokaliemii oraz „innych zaburzeń skóry i tkanki podskórnej” (n = 1; u 4% pacjentek każde). W 4 stopniu nasilenia wystąpiło tylko jedno zdarzenie – hiperglikemia (n = 1; 4% chorych).

Tabela 35. Poszczególne TRAEs, wg kategorii MedDRA SOC i stopnia nasilenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – TRAEs raportowane w publikacjach z badania *Bellone 2022*.

Punkt końcowy		<i>Bellone 2022</i>							
Źródło		<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i>							
Data odcięcia		23.11.2020							
Okres obserwacji, mediana [mies.]		25,8							
Populacja		ASaT							
N		24							
TRAEs, wg kategorii MedDRA SOC i stopnia nasilenia	Stopień 1		Stopień 2		Stopień 3		Stopień 4		Liczba zdarzeń łącznie
	Liczba zdarzeń	n (%*)	Liczba zdarzeń	n (%*)	Liczba zdarzeń	n (%*)	Liczba zdarzeń	n (%*)	
TRAEs	120	bd.	45	bd.	11	bd.	1	1 (4%)	177
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Niedokrwistość	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zaburzenia serca									
Migotanie przedsionków	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Kołatanie serca	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zaburzenia endokrynologiczne									
Inne zaburzenia endokrynologiczne	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Nadczynność tarczycy	1	1 (4%)	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	2
Niedoczynność tarczycy	4	4 (17%)	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	6
Zaburzenia oka									
Zespół suchego oka	3	3 (13%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	3
Inne zaburzenia oka	4	3 (13%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	4

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy		Bellone 2022							
Zaburzenia żołądka i jelit									
Zaparcia	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Biegunka	12	8 (33%)	7	3 (13%)	3	3 (13%)	0	0 (0%)	22
Suchość w ustach	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Nudności	3	3 (13%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	4
Krwawienie z odbytu	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Wymioty	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Dreszcze	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Obrzęk twarzy	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zmęczenie	5	5 (21%)	6	6 (25%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	12
Gorączka	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Inne zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8	5 (21%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	8
Ból	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Obrzęk kończyn	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Reakcja związana z wlewem	8	6 (25%)	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	10
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Inne zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Zakażenie błony śluzowej	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Badania diagnostyczne									
Zwiększona aktywność ALT	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zwiększona aktywność ALP	2	2 (8%)	1	1 (4%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	4
Zwiększona aktywność AST	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	Bellone 2022								
Wysokie stężenie cholesterolu	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zwiększone stężenie kreatyniny	1	1 (4%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Zmniejszona liczba płytek krwi	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zwiększenie masy ciała	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zmniejszenie masy ciała	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Jadłowstręt	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Odwodnienie	1	1 (4%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Hiperglikemia	0	0 (0%)	3	3 (13%)	3	3 (13%)	1	1 (4%)	7
Hiperkaliemia	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Hipokaliemia	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	1
Hipomagnezemia	3	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	3
Hiponatremia	1	1 (4%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Bóle stawów	3	3 (13%)	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	5
Bóle pleców	1	1 (4%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Inne zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7	7 (29%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	7
Bóle mięśni	2	2 (8%)	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	4
Bóle kończyn	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zaburzenia układu nerwowego									
Zaburzenia smaku	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Bóle głowy	3	3 (13%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	4
Obwodowa neuropatia czuciowa	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	Bellone 2022								
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
Kaszel	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	1	1 (4%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
Pęcherzowe zapalenie skóry	0	0 (0%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1
Suchość skóry	2	2 (8%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	2
Świąd	5	5 (21%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	5
Wysypka plamisto-grudkowa	4	3 (13%)	2	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	6
Inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8	6 (25%)	5	4 (17%)	1	1 (4%)	0	0 (0%)	14
	Zaburzenia naczyniowe								
Uderzenia gorąca	1	1 (4%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	1

* obliczono na podst. dostępnych danych

5.7.1.2 Metaanaliza

Ogółem, we wszystkich dostępnych analizach odsetki chorych, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem pembrolizumabem, w prospektywnych badaniach klinicznych kształtowały się w zakresie od 76% do 83%, a odsetki chorych, u których odnotowano TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia – od 12% do 33%; w żadnym z badań nie odnotowano TRAE zakończonych zgonem. Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy ORR, DCR oraz BOR w badaniach KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*, na podstawie wyników dostępnych z analiz przeprowadzonych przy najpóźniejszej dacie odcięcia, dostępnej dla danego punktu końcowego.

Tabela 36. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ogółem oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT

Badanie	Źródło	N	n (%)	Metaanaliza*		
				Heterogeniczność	Model	% (95% CI)
TRAE						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	71 (76%)	$I^2 = 0\%$, $p = 0,4643^\dagger$	<i>Fixed</i>	77,4% (69,2%; 84,7%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	20 (83%)			
TRAE 3 lub 4 stopnia						
KEYNOTE-158	<i>O'Malley 2022c</i>	94	13 (14%)	$I^2 = 76,9\%$, $p = 0,0374^\dagger$	<i>Random</i>	21,3% (5,5%; 43,1%)
<i>Bellone 2022</i>	<i>Bellone 2022</i>	24	8 (33%)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† test Q-Cochrana

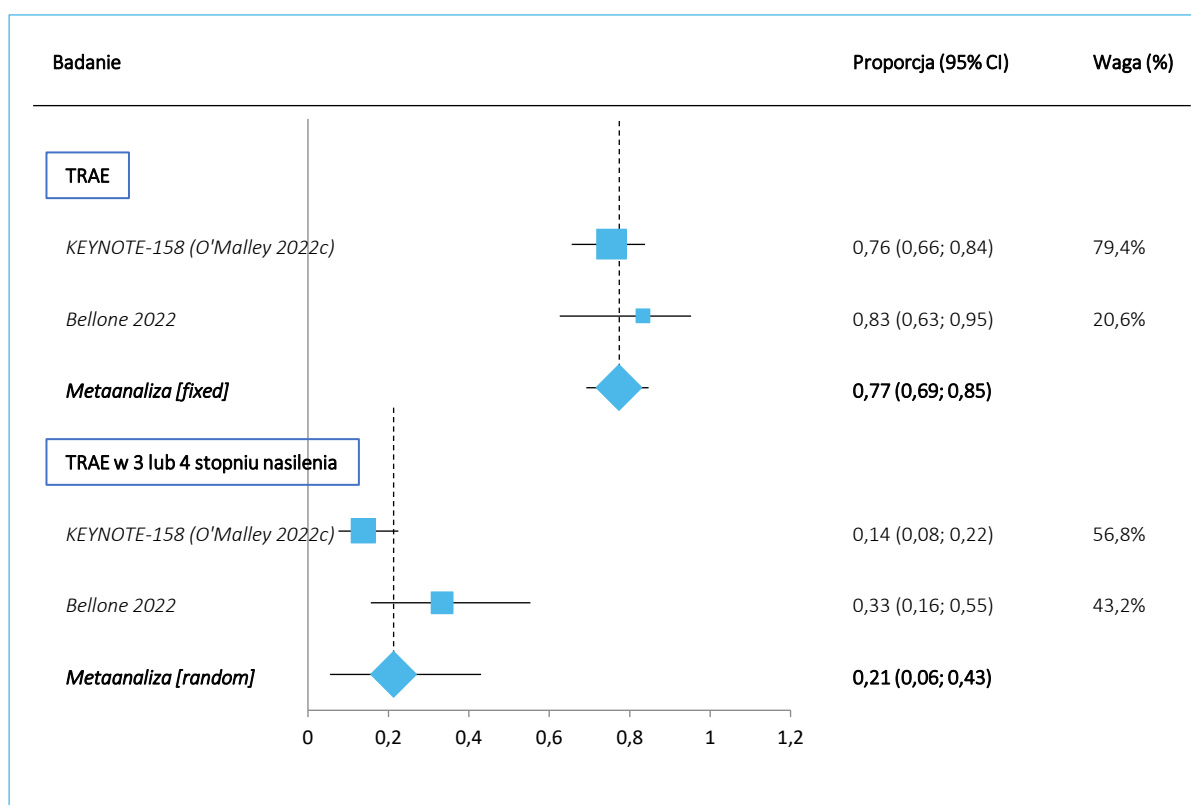
Wyniki testów heterogeniczności wskazują na wysoką spójność wyników badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* w ocenie ryzyka wystąpienia co najmniej jednego TRAE u pacjentki leczonej pembrolizumabem. Zgodnie z przyjętym kryterium wartości p w teście Q-Cochrana metaanalizę wyników oceny tego punktu końcowego przeprowadzono w modelu efektów stałych (ang. *fixed*). Odsetek pacjentek, u których można spodziewać się wystąpienia TRAE w związku z terapią pembrolizumabem, bez względu na stopień nasilenia, oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* wynosi 77,4% (95% CI: 69,2%; 84,7%).

Odsetek chorych, u których wystąpiły TRAE 3 lub 4 stopnia, był znacznie wyższy w badaniu *Bellone 2022*, niż w badaniu KEYNOTE-158 (przy ostatniej dacie odcięcia; *O'Malley 2022c*), odpowiednio 33% vs 14%, co wskazuje na możliwe różnice sposobie oceny tego punktu końcowego pomiędzy tymi badaniami. Testy heterogeniczności potwierdziły niejednorodność wyników analizowanych badań pierwotnych, wobec czego, zgodnie z przyjętym kryterium wartości p w teście Q-Cochrana, metaanalizę przeprowadzono w modelu efektów losowych (ang. *random*). Odsetek pacjentek, u których można spodziewać się

wystąpienia TRAE w stopniu 3 lub 4 w związku z terapią pembrolizumabem, oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* wynosi 21,3% (95% CI: 5,5%; 43,1%). W żadnym z analizowanych badań klinicznych nie odnotowano TRAE w 5 stopniu nasilenia.

Wyniki omówionych wyżej metaanaliz przedstawiono także na wykresie poniżej.

Wykres 8. Odsetki chorych z ≥ 1 TRAE i z ≥ 1 TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia w populacji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT.



5.7.2 Ciężkie (*serious*) TRAEs

Ciężkie zdarzenia niepożądane u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem raportowano wyłącznie z badania klinicznego *Bellone 2022*. Podano wyłącznie liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Nie podano liczby ani odsetka chorych, u których wystąpiły zgłoszone zdarzenia. Liczby i rodzaj ciężkich TRAEs odnotowanych w badaniu *Bellone 2022* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Ciężkie TRAEs, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – zdarzenia raportowane w publikacjach z badania *Bellone 2022*.

Punkt końcowy	<i>Bellone 2022</i>
Źródło	<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i>
Data odcięcia	23.11.2020
Populacja	ASaT
Okres obserwacji, mediana [mies.]	25,8
N	24
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) TRAE, liczba zdarzeń	
Ciężkie TRAE, ogółem	3
Ciężka biegunka w 3. stopniu nasilenia	2
Ciężka nadczynność tarczycy	1

Ogółem w badaniu *Bellone 2022* zgłoszono wystąpienie trzech ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Były to dwa przypadki biegunki (oba w 3 stopniu nasilenia) oraz jeden przypadek ciężkiej nadczynności tarczycy.

5.7.3 TRAEs prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia pembrolizumabem raportowano wyłącznie z badania klinicznego KEYNOTE-158, w dwóch analizach przeprowadzonych na połączonych podgrupach MSI-H/dMMR EC z kohort D i K. Podane informacje dotyczyły AEs uznanych za związane z leczeniem. Liczby i odsetki chorych, u których doszło do przerwania leczenia w wyniku wystąpienia TRAEs w badaniu KEYNOTE-158 przedstawiono w tabeli.

Tabela 38. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do przerwania leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – zdarzenia raportowane w publikacjach z badania KEYNOTE-158.

Punkt końcowy	KEYNOTE-158	
	Połączone podgrupy z kohort D i K	
Źródło	<i>O'Malley 2022a</i>	<i>O'Malley 2022c</i>
Data odcięcia	05.10.2020	12.01.2022
Populacja	ASaT	ASaT
Okres obserwacji, mediana [mies.]	bd.	54,5
N	90	94
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia, n (%)		
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia, ogółem	6 (7%)	8 (9%)
Zwiększona aktywność transaminaz	2 (2%)	bd.
Bóle stawów	1 (1%)	bd.
Polekowe uszkodzenie wątroby ^{^†}	1 (1%)	bd.
Zapalenie jelit ^{^‡}	1 (1%)	bd.
Wysypka	1 (1%)	bd.

[^] zdarzenie raportowane także jako imAE prowadzące do przerwania leczenia, uznane za związane z leczeniem;

[†] zdarzenie ustępujące w momencie odcięcia danych do analizy;

[‡] zdarzenie ustąpiło przed datą odcięcia danych do analizy

Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do przerwania leczenia pembrolizumabem odnotowano ogółem u 7-9% chorych w badaniu KEYNOTE-158 (9% w najbardziej aktualnej analizie). Spośród zdarzeń wyszczególnionych w dostępnych źródłach (analiza z datą odcięcia 05.10.2020 r., *O'Malley 2022a*), w przypadku 2 chorych do przerwania leczenia doprowadziło stwierdzenie zwiększonej aktywności transaminaz (2%), a w pozostałych przypadkach, u pojedynczych pacjentek (1%) – bóle stawów, polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie jelit i wysypka.

5.7.4 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związanych z wlewem u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych. Wyniki oceny częstości występowania imAEs zawarto wyłącznie w publikacjach z badania KEYNOTE-158.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – zdarzenia raportowane w publikacjach z badania KEYNOTE-158.

Parametr	KEYNOTE-158	
	Połączone podgrupy z kohort D i K	
Źródło	<i>O'Malley 2022a</i>	<i>O'Malley 2022c</i>
Data odcięcia	05.10.2020	12.01.2022
Okres obserwacji, mediana [mies.]	bd.	54,5
Populacja	ASaT	ASaT
N	90	94
Kryterium raportowania	imAEs lub reakcje związane z wlewem [†] , wszystkie obserwowane	imAEs lub reakcje związane z wlewem [†] , wszystkie obserwowane
≥1 imAE lub reakcja związana z wlewem	25 (28%)	28 (30%)
≥1 imAE prowadzące do przerwania leczenia	2 (2%) [‡]	bd.
Niedoczynność tarczycy	13 (14%)	15 (16%)
Nadczynność tarczycy	7 (8%)	7 (7%)
Reakcje związane z wlewem	4 (4%)	3 (3%)
Zapalenie jelita grubego	3 (3%)	4 (4%)
Poważne (ang. <i>severe</i>) reakcje skórne	2 (2%)	3 (3%)
Cukrzyca typu 1	2 (2%)	2 (2%)
Zapalenie wątroby	1 (1%)	1 (1%)
Zapalenie mięśni	1 (1%)	1 (1%)
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	1 (1%)	2 (2%)
Niedoczynność kory nadnerczy	1 (1%)	1 (1%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (1%)	1 (1%)
Kryterium raportowania	imAEs lub reakcje związane z wlewem [†] w 3 lub 4 stopniu nasilenia [^] , wszystkie obserwowane	imAEs lub reakcje związane z wlewem [†] w 3 lub 4 stopniu nasilenia [^] , wszystkie obserwowane
≥1 imAE lub reakcja związana z wlewem w st. 3 lub 4	6 (7%)	8 (9%)
Niedoczynność tarczycy	0	0
Nadczynność tarczycy	0	0
Reakcje związane z wlewem	0	0
Zapalenie jelita grubego	1 (1%)	2 (2%)
Poważne (ang. <i>severe</i>) reakcje skórne	2 (2%)	3 (3%)
Cukrzyca typu 1	1 (1%)	1 (1%)
Zapalenie wątroby	1 (1%)	1 (1%)
Zapalenie mięśni	0	0

Parametr	KEYNOTE-158	
	Połączone podgrupy z kohort D i K	
Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	0	0
Niedoczynność kory nadnerczy	1 (1%)	1 (1%)
Zapalenie błony naczyniowej oka	0	0

† na podstawie listy zdarzeń utworzonej w momencie opracowywania analizy, bez względu na ocenę badacza na temat związku z leczeniem i immunozależność;

‡ w tym 1 przypadek zapalenia jelita grubego, które następnie ustąpiło oraz jeden przypadek zapalenia wątroby – ustępujący; oba zdarzenia uznano za związane z leczeniem;

^ nie odnotowano imAE ani reakcji związanych z wlewem w 5 stopniu nasilenia (zgonów)

Ogółem co najmniej jedno imAE lub reakcję związaną z wlewem pembrolizumabu odnotowano u 28-30% (u 30% w najbardziej aktualnej analizie) pacjentek w badaniu KEYNOTE-158. U 2 chorych (2%) wystąpienie imAE lub reakcji związanej z wlewem spowodowało przerwanie leczenia. Najczęściej raportowanymi imAEs były (częstość za najbardziej aktualną analizą): niedoczynność tarczycy (16%) i nadczynność tarczycy (7%). Większość AEs zakwalifikowanych do opisywanej kategorii stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia. Co najmniej jedno imAE lub reakcja związaną z wlewem w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiła u 7-9% (u 9% w najbardziej aktualnej analizie) pacjentek: poważna reakcja skórna u 3 chorych (3%), zapalenie jelita grubego u 2 chorych (2%) oraz u pojedynczych pacjentek (1%) – cukrzyca typu 1, zapalenie wątroby i niedoczynność kory nadnerczy. Nie odnotowano żadnego imAE ani reakcji związanej z wlewem w 5 stopniu nasilenia.

6 Badania obserwacyjne

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 5 badań obserwacyjnych, w których całą analizowaną populację lub jej podgrupę stanowiły pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania stosujące pembrolizumab w monoterapii po progresji wcześniejszego leczenia systemowego aEC: *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022* oraz *Toboni 2023*. Dla każdego z badań odnaleziono jedną publikację, w której przedstawiono dane na temat metodyki oraz wyników, istotne dla niniejszej analizy: publikację *Kelkar 2023* dla badania *ECHO* oraz publikacje o nazwach odpowiadającym nazwom następujących badań: *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *Manning-Geist 2022* oraz *Toboni 2023*.

Wszystkie badania uwzględnione w analizie miały charakter retrospektywny, były oparte na danych zgromadzonych w krajowych lub międzynarodowych rejestrach danych medycznych lub dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w ośrodku prowadzącym badanie. Badanie *Bartl 2021* miało na celu porównanie skuteczności pembrolizumabu w leczeniu nowotworów ginekologicznych u pacjentek z nadwagą lub otyłością oraz u chorych z prawidłową masą ciała. Do badania włączano chore z rakiem szyjki macicy, endometrium, sromu lub pochwy, jednak jedynie pacjentki z EC stanowiły populację docelową niniejszej analizy, w związku z czym ekstrahowano dane wyłącznie dla tej podgrupy. Głównym założeniem badania *Bernard 2024* była ocena zależności pomiędzy wartością BMI a skutecznością terapii pembrolizumabem u chorych z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR. Zgodnie z kryteriami włączenia, również do badania *ECHO* kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC otrzymujące drugą linię leczenia systemowego. Autorzy badania przeprowadzili analizy z podziałem na podgrupy wyróżnione w zależności od stosowanego leczenia: chemioterapia +/- bewacyzumab, immunoterapia, doksorubicyna/doksorubicyna liposomalna, pembrolizumab. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane dla kohorty, która jako jedyna spełniała kryteria włączenia – pacjentek leczonych pembrolizumabem w monoterapii. Populację ocenianą w badaniu *Manning-Geist 2022* stanowiły pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, analizowane w podgrupach wyróżnionych ze względu na mechanizm nieprawidłowości w obrębie genów MMR: hipermetylacja promotora genu *MLH1* oraz mutacje germinalne lub somatyczne w genach MMR. Autorzy nie podali informacji na temat leczenia stosowanego przez wszystkie pacjentki włączone do badania, jednak wyróżniono podgrupę pacjentek z chorobą nawrotową, leczonych pembrolizumabem w monoterapii, odpowiadającą przedmiotowi oceny analizy

własnej. W badaniu *Toboni 2023* oceniano pembrolizumab w monoterapii stosowany u pacjentek z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR. Głównym celem badania było porównanie skuteczności analizowanej interwencji w podgrupach chorych z EC wyróżnionych w zależności od nieprawidłowości występujących w genie *MLH1*: hipermetylacja promotora genu *MLH1* vs mutacje w genie *MLH1*. Samo porównanie oceniane przez autorów badania, nie było przedmiotem oceny niniejszej analizy, jednak obie wymienione podgrupy stanowiły część populacji docelowej w analizie własnej, w związku z czym ekstrahowano dane dla każdej z nich.

Większość badań włączonych do analizy przeprowadzono w oparciu o dane chorych leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA: *Bernard 2024*, *ECHO*, *Toboni 2023* oraz *Manning-Geist 2022*. Badanie *ECHO* przeprowadzono na podstawie danych pacjentów zgromadzonych w ogólnokrajowej bazie danych (*Definitive Healthcare National Database*) w latach 2016-2019, autorzy badania *Toboni 2023* wykorzystali dane z bazy Caris CODE (nie podano informacji o ramach czasowych badania). Badania *Bernard 2024* i *Manning-Geist 2022* to badania jednoośrodkowe, w których oceniano spełniające kryteria włączenia chore leczone odpowiednio w Centrum Onkologii MD Andersona w Teksasie (w latach 2017-2021) oraz w Centrum Onkologii *Memorial Sloan Kettering* w Nowym Jorku (2015-2020). W większości wymienionych badań nie podano szczegółowych informacji na temat leczenia stosowanego przez oceniane pacjentki przed rozpoczęciem terapii pembrolizumabem, jednak w USA od 2017 r. pembrolizumab w monoterapii był dopuszczony przez FDA w leczeniu nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów litych z MSI-H lub dMMR, z progresją choroby po wcześniejszej linii leczenia, bez satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia (w procedurze przyspieszonej rejestracji – „accelerated approval”) oraz od 2022 r. (rejestracja „zwykła”) – w leczeniu zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR [potwierdzenie w teście autoryzowanym przez FDA] z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym, u chorych nie kwalifikujących się do radykalnej operacji lub radioterapii. W związku z tym przyjęto założenie, że u chorych z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR analizowanych w wymienionych badaniach pembrolizumab był stosowany zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi, tj. w leczeniu choroby zaawansowanej/nawrotowej, nieuleczalnej, po progresji choroby po wcześniejszej linii leczenia systemowego. Badanie *Bartl 2021* było jednym badaniem przeprowadzonym poza USA – w Austrii; w ocenie uwzględniono dane pacjentek leczonych w szpitalu Uniwersytetu Medycznego w Wiedniu w latach 2017-2020, u których dopuszczono leczenie pembrolizumabem w monoterapii przed zarejestrowaniem leku w leczeniu zaawansowanych nowotworów ginekologicznych w Unii Europejskiej. Jednak autorzy podali, że pacjentki otrzymały wcześniejsze leczenie zaawansowanego raka endometrium (choć nie podano szczegółowych informacji na temat rodzaju stosowanego leczenia), co pozwalało stwierdzić, że w badaniu *Bartl 2021* również oceniano chore z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR

lezione pembrolizumabem po niepowodzeniu wcześniej stosowanych terapii aEC (populacja docelowa niniejszej analizy).

Jak opisano powyżej, w żadnym z badań uwzględnionych w analizie nie przedstawiono istotnego dla niniejszej analizy porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem. Do analizy własnej ekstrahowano dane dla całej populacji badania (*Bernard 2024, Toboni 2023*), pojedynczej kohorty (ECHO – kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem) lub podgrupy, dla której przedstawiono poszukiwane wyniki (*Bartl 2021* – podgrupa pacjentek z EC, *Manning-Geist 2022* – podgrupa pacjentek leczonych PEMBRO). W związku z tym wszystkie badania sklasyfikowano jako badania opisowe IVA, a ocenę jakości przeprowadzono w skali NICE – jakość poszczególnych badań oceniono na od 5 do 7 punktów (na 8 możliwych).

W żadnym z badań nie przeprowadzono oszacowania liczebności próby wymaganej do uzyskania wiarygodnych wyników, co wynikało przede wszystkim z retrospektywnego charakteru większości badań próby (w analizie uwzględniono wszystkich spełniających kryteria włączenia chorych, których dane odnaleziono w odpowiedniej bazie danych lub leczono w danym ośrodku).

Okres obserwacji chorych uwzględnionych w analizie był zależny od dostępności danych w odpowiednich źródłach. Zakończenie obserwacji następowało w momencie ostatniego kontaktu pacjentki z ośrodkiem lub zakończenia okresu zbierania danych w badaniu. W badaniu ECHO analizowano całą dostępną dokumentację pacjentek od momentu diagnozy raka endometrium, w pozostałych badaniach nie przedstawiono szczegółowo informacji na ten temat. Informacje o rzeczywistym okresie obserwacji chorych podano jedynie dla badań *Bernard 2024* oraz *Manning-Geist 2022*, mediana okresu obserwacji była równa odpowiednio: 33 mies. oraz ok. 25 mies. (analiza OS i PFS w populacji ogólnej badania).

Populacje chorych uwzględnione w niniejszej analizie były zróżnicowane liczebnie, obejmowały od 9 pacjentek z badania *Bartl 2021* (podgrupa chorych z EC) do 972 pacjentek z badania *Toboni 2023* (cała populacja uwzględniona w badaniu w analizie skuteczności praktycznej). W pozostałych badaniach liczebność ocenianych populacji pacjentek leczonych pembrolizumabem wynosiła 44 w badaniu *Bernard 2024*, 92 w badaniu ECHO oraz 18 w badaniu *Manning-Geist 2022*.

W każdym z badań oceniano istotne punkty końcowe, pozwalające na analizę skuteczności pembrolizumabu w monoterapii stosowanego w populacji docelowej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Analizowano odsetek pacjentek, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych z korzyścią kliniczną (kontrolą choroby), definiowaną jako odpowiedź na leczenie lub utrzymywanie się stabilnej choroby podczas leczenia. Do ocenianych punktów końcowych należały

także: przeżycie całkowite, Przeżycie bez progresji oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie. Istotne dla niniejszej analizy wyniki, pozwalające na ocenę bezpieczeństwa dostępne były w ograniczonym zakresie – jedynie w badaniu *Bartl 2021* przedstawiono informacje na temat ryzyka występowania immunologicznych AEs podczas leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące metodyki ocenianych badań, z uwzględnieniem odpowiednich kohort. Szczegółowe, tabelaryczne charakterystyki każdego z badań są dostępne w załączniku.

Tabela 40. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT / metodyka	Punktacja NICE [0–8]	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności próby	Liczebność grupy	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>Bartl 2021</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	6	bd. ¹	Nie	N = 9 ²	1 (Austria)	Brak zewnętrznych źródeł finansowania
<i>Bernard 2024</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	5	mediana: 33 mies. (zakres: 5-61)	Nie	N = 44	1 (USA)	<i>The University of Texas MD Anderson Cancer Center</i> ³
ECHO	IV A wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne	6	od diagnozy EC do ostatniej odnotowanej wizyty pacjenta	Nie	N = 92 ⁴	Wieloośrodkowe ⁵ (USA)	Merck Sharp & Dohme LLC
<i>Manning-Geist 2022</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	5	mediana 25 mies. (zakres: 1,7; 60,0) – obserwacja pod kątem PFS ⁶ . mediana 25,7 mies. (zakres: 1,7; 63,1) – obserwacja pod kątem OS ⁶	Nie	N = 18 ⁷	1 (USA)	NIH/NCI
<i>Toboni 2023</i>	IV A retrospektywne badanie obserwacyjne	7	bd.	Nie	N = 972 ⁸	Wieloośrodkowe ⁹ (USA)	Brak zewnętrznych źródeł finansowania

1 autorzy nie podali szczegółowych informacji na temat okresu, przez jaki obserwowano chorych w badaniu, podano, że obserwację chorych pod kątem OS prowadzono do momentu wystąpienia punktu końcowego (zgon) lub do zakończenia okresu obserwacji w badaniu (do 2020 r.);

2 liczebność podgrupy istotnych dla niniejszej analizy – chore z rozpoznaniem rakiem endometrium (liczebność całej analizowanej populacji: N = 36);

3 ośrodek, w którym przeprowadzono badanie;

4 liczebność kohorty istotnej dla niniejszej analizy – pacjentki z MSI-H/dMMR aEC leczone pembrolizumabem, ogółem do badania włączono 124 chore, 92 z nich były leczone PEMBRO, 103 – immunoterapią ogółem, a 21 – chemioterapią +/- bewacyzumabem.

5 dane zaczerpnięte do badania pochodziły z ogólnokrajowej bazy danych medycznych w USA (*Definitive Healthcare National Database*);

6 dane dla populacji ogólnej badania, N = 184;

7 liczebność podgrupy istotnej dla niniejszej analizy – pacjentki z nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczone pembrolizumabem (liczebność populacji ogólnej badania: N = 184);

8 liczebność chorych włączonych do badania, dla których dostępne były dane dotyczące klinicznych punktów końcowych, liczebność wszystkich chorych, które zostały wstępnie włączone do badania; bez względu na dostępność danych klinicznych: N = 1673;

9 dane dotyczące klinicznych punktów końcowych zaczerpnięte z bazy danych Caris CODEai.

Ze względu na retrospektywny charakter ocenianych badań, opartych na ogólnokrajowych/międzynarodowych rejestrach danych lub dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w danym ośrodku, informacje na temat przepływu chorych przedstawione w ocenianych badaniach były ograniczone i nie opisywały rzeczywistej utraty chorych, a wybór populacji uwzględnionej w analizie opierał się na poszukiwaniu chorych spełniających kryteria włączenia do badania, dla których dostępne były dane w odpowiedniej bazie. Opisywane badania przeprowadzono na podstawie danych chorych leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej: w większości badań leczenie miało miejsce w USA (badania: *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*), wobec czego przyjęto założenie, że na ogół terapia odbywała się zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA. Badanie *Bartl 2021* przeprowadzono na podstawie danych medycznych chorych leczonych w Austrii, u których dopuszczono leczenie pembrolizumabem przed zakończeniem procedury rejestracyjnej w analizowanym wskazaniu w Unii Europejskiej (*off-label*). W większości badań pembrolizumab stosowano w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zgodnie ze wskazaniami, a w publikacjach nie przedstawiano kryteriów włączenia w sposób szczegółowy – podano kryteria dotyczące rozpoznania wybranej choroby nowotworowej (nowotwory ginekologiczne lub rak endometrium) i potwierdzenia zmian molekularnych (MSI-H/dMMR) za pomocą odpowiednich testów oraz stosowania pembrolizumabu w monoterapii. Nie podano szczegółowych wymagań ani danych dotyczących ogólnego stanu zdrowia czy chorób współistniejących analizowanych pacjentek. Niemniej, w związku z obserwacyjnym charakterem badań, charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji chorych analizowanych w ocenianych badaniach powinna odzwierciedlać cechy pacjentek z EC (lub nowotworami ginekologicznymi) leczonych pembrolizumabem w rzeczywistej praktyce klinicznej w danym kraju.

Autorzy badań *ECHO* i *Toboni 2023* nie podali informacji o wykluczeniu jakichkolwiek chorych spełniających odpowiednie wymagania, dla których dostępne były poszukiwane dane. Z badania *Bernard 2024* wyłączano chore, dla których nie była możliwa ocena odpowiedzi na leczenie – brak dostępnego badania obrazowego wykonanego po rozpoczęciu terapii pembrolizumabem. Autorzy badań *Bartl 2021* i *Manning-Geist 2022* wykluczali z analiz m.in. pacjentki z nieodpowiednim rozpoznaniem (ciążowa choroba trofoblastyczna, patogenetyczne mutacje POLE) lub otrzymujące nieprawidłowe leczenie (inne niż pembrolizumab w monoterapii). Ponadto, autorzy badania *Bartl 2021* przedstawili dodatkowe kryteria włączenia do analizy, dotyczące przebiegu leczenia – wymagano, aby pacjentki otrzymały ≥ 4 cykle PEMBRO.

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat przepływu chorych w analizowanych badaniach.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 41. Przepływ chorych w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Przepływ chorych
<i>Bartl 2021¹</i>	<ul style="list-style-type: none"> 48 pacjentek z nowotworami ginekologicznymi zostało skierowanych do wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów (<i>tumor board</i>) w celu oceny pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do badania i leczenia pembrolizumabem 7 pacjentek wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia: rozpoznana choroba rzadka (cięższa choroba trofoblastyczna) (n = 1), leczenie inne niż pembrolizumab w monoterapii (n = 2), utrata z obserwacji lub zgon przed otrzymaniem pierwszego cyklu leczenia (n = 4) Leczenie pembrolizumabem otrzymało 41 pacjentek 5 chorych przedwcześnie zakończyło leczenie (otrzymanie <4 cykli PEMBRO) i nie zostało uwzględnionych w analizie W analizie ostatecznie uwzględniono 36 pacjentek, w tym: 9 chorych z rakiem endometrium, 21 – z rakiem szyjki macicy, 2 – z rakiem pochwy i 4 – z rakiem sromu
<i>Bernard 2024</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zidentyfikowano 54 pacjentki spełniające kryteria włączenia do badania 10 pacjentek wykluczono z powodu braku możliwości oceny odpowiedzi na leczenie – brak dostępnego badania obrazowego wykonanego po rozpoczęciu leczenia (chore kontynuowały leczenie w lokalnych ośrodkach, nie prowadzono dalszej obserwacji w ośrodku prowadzącym badanie) W analizie uwzględniono 44 pacjentki
ECHO	<ul style="list-style-type: none"> Selekcja chorych do badania obejmowała dwa etapy. W pierwszym etapie kwalifikowano pacjentki dorosłe ze zdiagnozowanym aEC leczone przez onkologów biorących udział w badaniu, które nie kwalifikowały się do operacji radykalnej Na drugim etapie wymagano dodatkowo, aby pacjentki miały znany status mutacji MSI/MMR (potwierdzenie MSI-H/dMMR), otrzymały ≥ 1 linię leczenia systemowego zaawansowanego raka endometrium oraz wystąpiła u nich progresja choroby w okresie od 01.07.2016 do 30.06.2019 Ogółem do badania włączono 124 chore spełniające powyższe kryteria: 21 chorych leczonych chemioterapią +/- bewacyzumabem (w tym 12 chorych leczonych doksorubicyną/doksorubicyną liposomalną) oraz 103 chore leczone immunoterapią (w tym 92 chorych leczonych pembrolizumabem)²
<i>Manning-Geist 2022³</i>	<ul style="list-style-type: none"> Skryningiem objęto 1157 pacjentek z rakiem endometrium 202 pacjentki spełniły wstępne kryteria selekcji: rozpoznany rak endometrium, test MSK-IMPACT przeprowadzony w okresie od 03.2015 do 07.2020, patogenetyczne mutacje germinalne w obrębie genów MMR 18 pacjentek wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia: stwierdzenie mutacji patogenetycznych POLE (n = 6), pierwotna lokalizacja nowotworu inna niż endometrium (n = 2), brak potwierdzenia immunohistochemicznego dMMR (n = 10) Ostatecznie do badania włączono 184 pacjentek (w tym: 120 pacjentek z hipermetylacją promotora genu <i>MLH1</i>, 25 pacjentek z mutacją germinalną MMR i 39 pacjentek z mutacją somatyczną MMR) W analizie molekularnej i kliniczno-patologicznej uwzględniono 184 chorych, a w analizie przeżycia – 119 pacjentek (chore, które otrzymały leczenie pierwotne w ośrodku przeprowadzającym badanie – Centrum Onkologii MSK)
<i>Toboni 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zidentyfikowano 1673 pacjentek z rakiem endometrium z aberracjami <i>MLH1</i> (1492 pacjentek z hipermetylacją promotora genu <i>MLH1</i> i 181 pacjentek z mutacjami w genie <i>MLH1</i>) Dla 972 z tych pacjentek w bazie danych Caris CODEai dostępne były dane dotyczące klinicznych punktów końcowych – te pacjentki uwzględniono w analizie skuteczności praktycznej

1 przepływ wszystkich chorych włączonych do badania – obejmuje pacjentki z rozpoznanymi następującymi nowotworami ginekologicznymi: rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak pochwy, w analizie własnej uwzględniono wyłącznie pacjentki z rakiem endometrium (N = 9);

2 przepływ wszystkich chorych z MSI-H/dMMR aEC włączonych do badania, pacjentki analizowano w podgrupach wyróżnionych w zależności od stosowanego leczenia; na potrzeby niniejszej analizy ekstrahowano dane wyłącznie dla kohorty pacjentek leczonych pembrolizumabem w monoterapii (N = 92);

3 przepływ wszystkich chorych włączonych do badania, na potrzeby analizy własnej oceniano wyłącznie podgrupę pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium leczonych pembrolizumabem (N = 18).

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badań *Bernard 2024*, ECHO oraz *Manning-Geist 2022* kwalifikowano pacjentki z rozpoznaniem rakiem endometrium, u których za pomocą odpowiedniego testu potwierdzono niestabilność mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania w guzie (w badaniu *Manning-Geist 2022* oceniano następujące geny: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EP-CAM*). Pacjentki włączane do badania *Toboni 2023* musiały spełniać następujące wymagania: rozpoznany rak endometrium oraz potwierdzenie aberracji w obrębie genu *MLH1* (gen naprawy DNA najczęściej odpowiedzialny za występowanie nieprawidłowości typu dMMR) – hipermetylacji promotora genu *MLH1* lub mutacji germinalnych lub somatycznych w obrębie genu. Do badania *Bartl 2021* kwalifikowano pacjentki z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi (rak endometrium, rak szyjki macicy, rak pochwy, rak sromu), a chore z rozpoznaniem rakiem endometrium stanowiły podgrupę wyróżnioną w obrębie populacji badania. Nie wymieniono potwierdzenia MSI-H/dMMR jako kryterium włączenia do badania, jednak podano, że u wszystkich chorych z EC zaobserwowano w guzie niestabilność mikrosatelitarną.

Dla badań *Manning-Geist 2022* i *Toboni 2023* nie przedstawiono szczegółowo kryteriów włączenia dotyczących cech demograficznych chorych, zaawansowania klinicznego choroby czy chorób współistniejących, jednak podano informacje, że wymienione badania zostały przeprowadzone na podstawie danych pacjentek leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA – badanie *Manning-Geist 2022* w oparciu o dane z lat 2015-2020, dla *Toboni 2023* nie podano okresu, z jakiego zbierano dane. W związku z tym należy założyć, że w obu badaniach pembrolizumab był stosowany zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi. Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie FDA od 2017 r. dopuszczono stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów litych z MSI-H lub dMMR, z progresją choroby po wcześniejszej linii leczenia, bez satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia (w procedurze przyspieszonej rejestracji – „*accelerated approval*”) oraz od 2022 r. (rejestracja „zwykła”) – w leczeniu zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR [potwierdzenie w teście autoryzowanym przez FDA] z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym, u chorych nie kwalifikujących się do radykalnej operacji lub radioterapii.

Badania *Bernard 2024* i ECHO, podobnie jak badania *Manning-Geist 2022* i *Toboni 2023*, prowadzono w oparciu o dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej z USA (z lat 2016-2019), w związku z czym również w tych badaniach pembrolizumab w monoterapii powinien być stosowany zgodnie z rejestracją

FDA. Do badania *Bernard 2024* kwalifikowano pacjentki dorosłe z rozpoznaniem gruczolakorakiem endometrium z MSI-H/dMMR, które otrzymały ≥ 2 cykle pembrolizumabu w ośrodku prowadzącym badanie oraz dla których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie (dostępne badanie obrazowe wykonane po rozpoczęciu terapii). Kryteria selekcji chorych, wymienione przez autorów badania ECHO również były zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi obowiązującymi w USA i obejmowały: stwierdzenie zaawansowanego EC, potwierdzenie MSI-H/dMMR w guzie, wcześniejsze otrzymanie ≥ 1 linii leczenia systemowego, progresję choroby po leczeniu systemowym, chore nie kwalifikujące się do operacji radykalnej.

Badanie *Bartl 2021* przeprowadzono na podstawie danych pacjentek leczonych w jednym ośrodku w Austrii w latach 2017-2020 (podczas trwania badania pembrolizumab w monoterapii oczekiwał na rejestrację przez EMA w leczeniu nowotworów ginekologicznych w Europie). Decyzję o włączeniu pacjentek do badania i zastosowaniu pembrolizumabu podejmował związany z ośrodkiem wielodyscyplinarny zespół specjalistów. Jako kryteria włączenia chorych wymieniono: rozpoznanie nawrotowego nowotworu ginekologicznego (w tym: raka endometrium), dodatni wynik immunobarwienia dla PD-L1 oraz stan sprawności wg ECOG 0-2. Potwierdzenie MSI-H/dMMR nie zostało wymienione jako kryterium włączenia do badania, jednak autorzy badania podali, że u wszystkich chorych z EC występowała w guzie niestabilność mikrosatelitarna.

Kryteria włączenia i wykluczenia chorych z analizowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Kryteria włączenia pacjentów do badań obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Bartl 2021</i>	<p>Do badania włączono pacjentki z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi, u których wyczerpano standardowe opcje leczenia, skierowane przez lekarzy prowadzących do oceny przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów, wymagano spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznany nawrotowy nowotwór ginekologiczny (rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak pochwy)¹ • Dodatni wynik immunobarwienia dla PD-L1- CPS $\geq 1$² • Stan sprawności wg ECOG ≤ 2 <p>Do analizy włączano pacjentki, które spełniły dodatkowo następujące wymagania: ukończenie ≥ 4 cykli PEMBRO, ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów.</p> <p><u>Wykluczano:</u> pacjentki z rozpoznanymi chorobami autoimmunologicznymi</p>
<i>Bernard 2024</i>	<p>Do badania włączano pacjentki zidentyfikowane w aptecznej bazie danych w okresie od 2017 do 2021, leczone w Centrum Onkologii MD Andersona (<i>The University of Texas MD Anderson Cancer Center</i>), które spełniały następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Histologicznie potwierdzony nawrotowy lub zaawansowany gruczolakorak endometrium • Status dMMR lub MSI-H • Otrzymanie ≥ 2 cykli pembrolizumabu w monoterapii w ośrodku prowadzącym badanie

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Badanie	Kryteria włączenia
ECHO	<ul style="list-style-type: none"> Możliwa ocena odpowiedzi na leczenie – dostępne badanie obrazowe wykonane po rozpoczęciu terapii <p><u>Wykluczano:</u> pacjentki, u których ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa (brak dostępnego badania obrazowego wykonanego po rozpoczęciu terapii).</p> <p>Do badania włączano pacjentki leczone przez onkologów, biorących udział w badaniu, które spełniały następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat³ Zaawansowany rak endometrium rozpoznany w okresie od 01.07.2016 do 31.12.2018³ Pacjentki nie kwalifikujące się do operacji radykalnej³ Znany status mutacji MSI/MMR – potwierdzenie MSI-H/dMMR w guzie⁴ Otrzymanie $\geq 1^4$ linii leczenia systemowego zaawansowanego raka endometrium⁴ Progresja choroby po leczeniu systemowym³ stwierdzona w okresie od 01.07.2016 do 30.06.2019 Pacjentki, które nie brały udziału w badaniu klinicznym oceniającym EC⁴ <p><u>Wykluczano:</u> pacjentki z aktywną chorobą nowotworową w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem nowotworów skutecznie wyleczonych leczeniem miejscowym: rak podstawnkomórkowy lub kolczystokomórkowy skóry, powierzchniowy rak pęcherza moczowego, rak szyjki macicy <i>in situ</i>, rak piersi <i>in situ</i></p>
Manning-Geist 2022	<p>Do badania włączano pacjentki, u których w okresie od 03.2015 do 07.2020 wykonano autoryzowany przez FDA test typu <i>tumor-normal sequencing</i> (sekwencjonowania całego genomu z porównaniem mutacji występujących w guzie oraz w prawidłowej tkance nienowotworowej, mające na celu poszukiwanie mutacji, które mogą stanowić cel dla leków przeciwnowotworowych) – MSK-IMPACT, spełniające następujące kryteria⁵</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznany rak endometrium Stwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H) lub mutacji patogenetycznych w jednym z następujących genów: <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>, <i>EPCAM</i> (MSK-IMPACT) <p><u>Wykluczano:</u> pacjentki leczone ICi w ramach badania klinicznego, chore z mutacjami patogenetycznymi POLE, z pierwotną lokalizacją nowotworu poza endometrium oraz chore, dla których brakowało wyniku badania immunohistochemicznego MMR</p>
Toboni 2023	<p>Do badania włączano pacjentki, u których przeprowadzono analizę mutacji genetycznych w obrębie guza w laboratorium certyfikowanym przez CLIA/CAP, wymagano spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie raka endometrium Stwierdzenie aberracji w genie <i>MLH1</i> w guzie (hipermetylacja, mutacje germinalne, somatyczne) Kryterium włączenia do analizy skuteczności była również dostępność danych o klinicznych punktach końcowych w bazie danych Caris CODEai

- do badania włączano chore z rozpoznaniem nowotworem ginekologicznym: rak szyjki macicy, endometrium, sromu lub pochwy; stwierdzenie MSI-H/dMMR w guzie u chorych z rakiem endometrium nie został wymieniony jako kryterium włączenia chorych do badania, jednak podano, że u wszystkich pacjentek z EC stwierdzono niestabilność mikrosatelitarną;
- CPS (*combined positive score*) – obliczany jako iloraz liczby PD-1L-dodatnich komórek nowotworowych i immunologicznych oraz całkowitej liczby komórek nowotworowych;
- kryterium wymagane na pierwszym etapie selekcji chorych;
- kryterium wymagane na drugim etapie selekcji chorych;
- leczenie oceniane w badaniu opisywano jako „leczenie drugiej linii”;
- analizę molekularną oraz kliniczno-patologiczną przeprowadzono w całej populacji pacjentek włączonych do badania, do włączenia pacjentek do analizy skuteczności wymagano dodatkowo, aby pacjentki otrzymały leczenie pierwotne w ośrodku, w którym prowadzono badanie (Centrum Onkologii MSK) oraz aby wymagany test (MSK-IMPACT) wykonano w ciągu 6 miesięcy od diagnozy.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Bartl 2021* wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną chorych przedstawiono jedynie dla populacji ogólnej badania – pacjentek z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi (rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak pochwy). Chore z rakiem endometrium (populacja docelowa w niniejszej analizie) stanowiły stosunkowo niewielką podgrupę (9/36, 25,0%) całej populacji badania, w związku z tym nie ekstrahowano danych dotyczących wyjściowej charakterystyki pacjentek biorących udział w badaniu *Bartl 2021*. Dla pozostałych badań ekstrahowano dane dla odpowiednich podgrup, istotnych dla niniejszej analizy (ECHO: kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem, *Manning-Geist 2022*: podgrupa chorych, które były leczone pembrolizumabem) lub dla populacji ogólnych (do badań *Bernard 2024* i *Toboni 2023* włączano wyłącznie pacjentki z MSI-H/dMMR EC, w badaniu *Toboni 2023* przedstawiono charakterystykę wyjściową wszystkich chorych włączonych do badania [N = 1673], a w analizie istotnych punktów klinicznych uwzględniono pacjentki, dla których dodatkowo dostępne były odpowiednie dane z praktyki klinicznej [N = 972], w tym wyniki skuteczności stosowanego leczenia).

Liczebność analizowanych populacji (pacjentki z MSI-H/dMMR aEC leczone pembrolizumabem) była zróżnicowana, wynosiła 9 w badaniu *Bartl 2021*, 44 w badaniu *Bernard 2024*, 92 w badaniu ECHO, 18 w badaniu *Manning-Geist 2022* oraz 1673 w badaniu *Toboni 2023*. Mediana wieku chorych w analizowanych kohortach wynosiła: 60,0 lat w badaniu ECHO, 61 lat w badaniu *Bernard 2024* oraz 66 lat w badaniu *Toboni 2023*. Ponad połowa pacjentek włączonych do badań *Bernard 2024* i *Manning-Geist 2022* miała III/IV stopień zaawansowania klinicznego EC w momencie diagnozy (odpowiednio 54,5% oraz 61% chorych). Odsetek ten był wysoki również w badaniu ECHO – w momencie diagnozy 65,2% pacjentek miało chorobę w IV stopniu zaawansowania, a 19,6% – w stopniu III. Informacje o lokalizacji przerzutów EC podano jedynie w badaniu ECHO – przerzuty lokalizowały się najczęściej w płucach (42,4%), odległych węzłach chłonnych (32,6%) oraz wątrobie (22,8%). W każdym z badań najczęstszym podtypem histologicznym raka endometrium, odnotowanym u chorych uwzględnionych w analizie, był rak endometrioidalny (*Bernard 2024*: 75%, ECHO: 56,5%, *Manning-Geist 2022*: 83,3%, *Toboni 2023*: 57,4%). Wśród pacjentek włączonych do badań *Manning-Geist 2022* oraz *Toboni 2023* najczęstszym mechanizmem nieprawidłowości w obrębie genów odpowiedzialnych za naprawę DNA była hipermetylacja promotora genu *MLH1* (odpowiednio 88,9% oraz 89,2% chorych). U pozostałych pacjentek występowały mutacje germinalne lub somatyczne w obrębie genów MMR (w badaniu *Toboni 2023* wymagano mutacji w genie *MLH1*).

Mediana otrzymanych wcześniej linii leczenia cytotoksycznego w analizowanej populacji badania *Manning-Geist 2022* wynosiła 1, podobnie jak w przypadku chorych włączonych do badania *Bernard 2024* (mediana wcześniejszych linii chemioterapii była równa 1, zakres otrzymanych linii leczenia: 0-4, chemioterapię otrzymało łącznie 43 na 44 pacjentki). Otrzymanie ≥ 1 linii leczenia systemowego zaawansowanego EC stanowiło kryterium włączenia do badania ECHO, leczenie oceniane w badaniu opisywano jako „leczenie drugiej linii”.

W tabeli poniżej zebrano wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem biorących udział w analizowanych badaniach.

Tabela 43. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Oceniany parametr	Bernard 2024	ECHO	Manning-Geist 2022	Toboni 2023
N	44	92	18	1673
Wiek, mediana	61 (zakres: 36–85) ¹	60,0 (IQR: 53,0-68,0) ²	bd.	66 (zakres: 24–90)
Stopień zaawansowania klinicznego w momencie diagnozy, n (%)	I	18 (40,9%)	5 (5,4%)*	bd.
	II	2 (4,5%)	9 (9,8%)	7 (39%)
	III	16 (36,4%)	18 (19,6%)*	11 (61%)
	IV	8 (18,2%)	60 (65,2%)*	bd.
Lokalizacja przerzutów, n (%)	Odległe węzły chłonne	bd,	30 (32,6%)	bd.
	Płuca	bd,	39 (42,4%)	bd.
	Kości	bd,	10 (10,9%)	bd.
	Wątroba	bd,	21 (22,8%)	bd.
	Inne	bd,	9 (9,8%)	bd.
Zaawansowanie raka endometrium, n (%)	Pierwotny	bd,	bd.	1197 (71,5%)
	Przerzutowy	bd,	bd.	464 (27,7%)
	Niejasne	bd,	bd.	12 (0,72%)
Podtyp histologiczny, n (%)	Rak endometrioidalny	33 (75%)	52 (56,5%)	15 (83,3%)* ³
	Rak jasnokomórkowy	-	16 (17,4%)	-
	Mięsakorakk	-	1 (1,1%)	-
	Rak śluzowy	-	4 (4,3%)	-

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Oceniany parametr	Bernard 2024	ECHO	Manning-Geist 2022	Toboni 2023
Rak surowiczy	-	16 (17,4%)	-	35 (2,09%)
Rak niezróżnicowany	-	3 (3,3%)	2 (11,1%)	-
Rak mieszany	10 (22,7%)		1 (5,6%)	51 (3,05%)
Inny	1 (2,3%) ⁴	-	1 (5,6%)	588 (35,1%)
Mechanizm nieprawidłowości w obrębie genów MMR, n (%)	Hipermetylacja promotora genu <i>MLH1</i>	bd. ⁵	bd.	16 (88,9%)
	Mutacje germinalne	bd. ⁵	bd.	1 (5,6%)
	Mutacje somatyczne	bd. ⁵	bd.	1 (5,6%)
Geny MMR w obrębie których wystąpiły nieprawidłowości, n (%)	<i>MLH1</i> i/lub <i>PMS2</i>	31 (70,5%) ⁸	bd.	bd.
	<i>MSH2</i> i/lub <i>MSH6</i>	8 (18,2%) ⁸	bd.	bd.
	Nieznane	5 (11,4%)	bd.	bd.
Liczba wcześniejszych linii terapii cytotoksycznych, mediana (zakres)	1 (0-4)	bd. ¹⁰	1 (0-2)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 wiek w momencie diagnozy, podano także informacje na temat wieku chorych w momencie rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem: mediana 64,5 mies. (zakres: 41-87);

2 wiek w momencie diagnozy zaawansowanego raka endometrium;

3 w tym: rak endometrioidalny 1 stopnia (n = 5), rak endometrioidalny 2 stopnia (n = 4) oraz rak endometrioidalny 3 stopnia (n = 6);

4 opisany jako gruczolakorak niesprecyzowany nigdzie indziej;

5 z uwagi na możliwość występowania ≥ 1 mechanizmu prowadzącego do niestabilności mikrosatelitarnej u jednej chorej oraz brak odpowiednich testów wykonanych w wszystkich pacjentkach, autorzy nie obliczali odsetka pacjentek kwalifikujących się do ocenianych kategorii, zaprezentowane przez autorów dane na temat nieprawidłowości występujących w obrębie genów MMR podano w dalszej części rozdziału;

6 stwierdzenie hipermetylacji promotora genu *MLH1* stanowiło kryterium włączenia pacjentek do jednej z podgrup porównywanych w badaniu;

7 zgodnie z kryteriami włączenia do badania, wszystkie chore miały mutacje w obrębie genu *MLH1*, stwierdzenie mutacji germinalnej lub somatycznej w genie *MLH1* stanowiło kryterium włączenia pacjentek do jednej z podgrup porównywanych w badaniu;

8 dane z tabeli przedstawionej w publikacji *Bernard 2024*, w tekście publikacji autorzy podali, że utratę białek *MLH1* i/lub *PMS2* odnotowano u 32 pacjentek, a *MSH2* i/lub *MSH6* – u 7 pacjentek;

9 stwierdzenie nieprawidłowości w obrębie genu *MLH1* (hipermetylacja promotora genu lub mutacje germinalne/somatyczne) stanowiło kryterium włączenia chorych do badania;

10 jako kryterium włączenia chorych do badania podano otrzymanie ≥ 1 linii leczenia systemowego zaawansowanego EC, leczenie oceniane w badaniu opisywano jako „leczenie drugiej linii”.

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Szczegółowe dane na temat wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej chorych uwzględnionych w analizie przedstawili autorzy badań *Bernard 2024* i ECHO. Do obu badań włączano przede wszystkim chore rasy białej (*Bernard 2024*: 75%, ECHO:79,3%), u ponad połowy pacjentek odnotowano dobry stan sprawności, równy 0 lub 1 wg ECOG (*Bernard 2024*: 83,8%, ECHO: 83,7%). W badaniu ECHO mediana BMI w momencie diagnozy zaawansowanego EC była równa 25,9 kg/m². U ponad połowy chorych włączonych do badania *Bernard 2024* odnotowano otyłość, mediana BMI wynosiła 32,9 kg/m². U większości pacjentek włączonych do badania *Bernard 2024* przeprowadzono chirurgiczną ocenę zaawansowania (84,1%) oraz zastosowano leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe (chemioterapia i/lub radioterapia) (77,3%), całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie pierwszej linii odnotowano odpowiednio u 69,8% oraz 20,9% chorych.

Szczegółowe dane dotyczące wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej pacjentek z MSI-H/dMMR leczonych pembrolizumabem biorących udział w badaniach *Bernard 2024* i ECHO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Szczegółowa wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Oceniany parametr	Badanie		
	<i>Bernard 2024</i> , N = 44	ECHO, N = 92	
Wiek w momencie diagnozy [lata]	Średnia (SD)	bd.	61,1 (9,9) ¹
	Mediana	61 (zakres: 36-85)	60,0 (IQR: 53,0-68,0) ¹
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	bd.	26,6 (4,4) ²
	Mediana	32,9 (zakres: 18,5–51,8)	25,9 (IQR: 23,6-29,8) ²
Rasa ³ , n (%)	Biała	33 (75%)	73 (79,3%)
	Czarna	3 (6,8%)	11 (12,0%)
	Azjatycka	2 (4,5%)	6 (6,5%)
	Hiszpańska	5 (11,4%)	-
	Inna	1 (2,3%)	2 (2,2%)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	-	18 (19,6%)
	Inna niż Hiszpanie i Latynosi	-	74 (80,4%)
Indeks chorób współistniejących Charlson (CCI), n (%)	Średnia (SD)	bd.	1,4 (1,9)
	Mediana (IQR)	bd.	1,0 (0,0-2,0)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0		18 (19,6%) ⁴
	1	36 (83,8%)	59 (64,1%) ⁴
	≥2	7 (16,2%)	14 (15,2%) ^{4 5}

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Oceniany parametr	Badanie		
	Bernard 2024, N = 44	ECHO, N = 92	
Palenie tytoniu, n (%)	Nigdy	31 (70,5%)	bd.
	W przeszłości	13 (29,5%)	bd.
	Aktualnie	0 (0,0%)	bd.
Cukrzyca, n (%)		12 (27,3%)	bd.
Stopień złośliwości, n (%)	I	3 (7%) [N=43]	bd.
	II	25 (58,1%) [N=43]	bd.
	III	15 (34,9%) [N=43]	bd.
Mechanizm niestabilności mikrosatelitarnej	Metylacja promotora genu <i>MLH1</i>	23 ⁶	bd.
	Utrata aktywności białek MMR	39 ⁶	bd.
	Mutacje germinalne w genach MMR	3 ⁶	bd.
	Nieznane i/lub wykrycie przesunięcia allelicznego	25 ⁶	bd.
LVSI, n (%)	Nie	13 (29,5%)	bd.
	Tak	19 (43,2%)	bd.
	Nieznane	12 (27,3%)	bd.
Naciekanie miometrium, n (%)	Brak	2 (4,5%)	bd.
	Powierzchowne	15 (34,1%)	bd.
	Głębokie	19 (43,2%)	bd.
	Nieznane	8 (18,2%)	bd.
Chirurgiczna ocena zaawansowania, n (%)		37 (84,1%)	bd.
Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe ⁷ , n (%)		34 (77,3%)	bd.
Adjuwantowa radioterapia, n (%)	Brak	18 (40,9%)	bd.
	Teleradioterapia ⁸	10 (22,7%)	bd.
	Brachyterapia	8 (18,2%)	bd.
	Teleradioterapia + brachyterapia	8 (18,2%)	bd.

Oceniany parametr	Badanie		
	Bernard 2024, N = 44	ECHO, N = 92	
Odpowiedź na leczenie pierwszej linii, n (%)	CR	30 (69,8%) [N=43]	bd.
	PR	9 (20,9%) [N=43]	bd.
	PD	4 (9,3%) [N=43]	bd.

- 1 wiek w momencie diagnozy zaawansowanego raka endometrium (aEC);
 - 2 BMI w momencie diagnozy zaawansowanego raka endometrium (aEC);
 - 3 autorzy badań *Bernard 2024* oraz ECHO przyjęli odmienne sposoby klasyfikacji przynależności rasowej i etnicznej chorych, w badaniu *Bernard 2024* grupę etniczną Hiszpanów traktowano jako jedną z kategorii rasowych (np. chora rasy białej to jednocześnie osoba bez pochodzenia etnicznego hiszpańskiego), a w badaniu ECHO – jako dodatkową cechę, ocenianą odrębnie od rasy (np. chora rasy białej mogła, ale nie musiała należeć do grupy etnicznej Hiszpanów i/lub Latynosów);
 - 4 ECOG w momencie rozpoczęcia leczenia;
 - 5 dotyczy wyłącznie ECOG = 2;
 - 6 u jednej chorej mógł występować ≥ 1 mechanizm prowadzący do niestabilności mikrosatelitarnej, w związku z czym każda pacjentka może należeć do ≥ 1 kategorii, testy pod kątem ocenianych nieprawidłowości wykonano jedynie u części pacjentek; w związku z tym autorzy nie obliczali odsetka pacjentek kwalifikujących się do ocenianych kategorii, zaprezentowano jedynie liczby pacjentek, u których odnotowano dany mechanizm MSI;
 - 7 radioterapia i/lub chemioterapia;
 - 8 teleradioterapia okolicy miednicy.
- BMI – wskaźnik masy ciała (z ang. *Body Mass Index*), LVSI – inwazja przestrzeni limfatyczno-naczyniowych (z ang. *Lymphovascular Space Invasion*), CR – odpowiedź całkowita (z ang. *Complete Response*), PR – odpowiedź częściowa (z ang. *Partial Response*), PD – progresja choroby (z ang. *Progressive Disease*).

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

Ocenianą interwencję, stosowaną przez chore we wszystkich analizowanych kohortach, stanowił pembrolizumab w monoterapii. W badaniu *Bartl 2021* podano, że pacjentki otrzymywały pembrolizumab w stałej dawce 200 mg podawanej co 3 tygodnie, a w analizie uwzględniano wyłącznie chore, które otrzymały ≥ 4 cykle PEMBRO. W pozostałych ocenianych badaniach (*Bernard 2024*, ECHO, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*) nie podano szczegółów dotyczących dawkowania pembrolizumabu, jednak w ocenie uwzględniono pacjentki leczone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, w związku z czym dawkowanie pembrolizumabu oraz wskazania do jego stosowania powinny być zgodne z rejestracją pembrolizumabu w USA (zgodnie z rejestracją FDA w ocenianych wskazaniach dopuszczane jest stosowanie pembrolizumabu w dawce 200 mg w 30-minutowej infuzji dożylniej co 3 tyg. lub w dawce 400 mg i.v. co 6 tyg.).

Wśród 44 pacjentek włączonych do badania *Bernard 2024*, wcześniejsze leczenie otrzymały 43 chore. U 84,1% pacjentek przeprowadzono chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania choroby, a leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe (chemioterapia i/lub radioterapia) otrzymało 77,3% chorych. Mediana wcześniej otrzymanych linii chemioterapii była równa 1 (zakres: 0-4). Szczegółowe informacje na temat wcześniejszych terapii przedstawiono także dla badania ECHO, jednak odpowiednie informacje podano

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

łącznie dla całej analizowanej populacji (N = 124), nie wyróżniono danych dla kohorty pacjentek leczonych pembrolizumabem (N = 92, 74,2% populacji ogólnej badania). Interwencją stosowaną najczęściej w pierwszej linii leczenia była karboplatyna + paklitaksel (84,7%). Ogółem większość pacjentek stosowała chemioterapię (94,3%), najczęściej chemioterapię opartą na pochodnych platyny (91,9%), jako leczenie pierwszej linii stosowano również pembrolizumab (4%), niwolumab + ipilumab (0,8%), letrozol (0,8%). Autorzy badania *Manning-Geist 2022* podali informację, że większość pacjentek przed terapią pembrolizumabem otrzymała jedną linię leczenia cytotoksycznego (mediana równa 1).

W badaniu *Bartl 2021* wystąpienie AEs związanych z układem immunologicznym 1 lub 2 stopnia wymagało zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego lub czasowego przerwania leczenia pembrolizumabem, a wystąpienie AEs 3 stopnia wiązało się z koniecznością trwałego zakończenia terapii. W pozostałych badaniach postępowanie podczas stosowania pembrolizumabu (czas leczenia, postępowanie w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych) nie zostało przedstawione szczegółowo przez autorów, niemniej powinno być zgodne z wytycznymi postępowania w praktyce klinicznej w USA.

W tabeli poniżej przedstawiono opis interwencji stosowanych przez chore w całych analizowanych kohortach lub istotnych dla niniejszej analizy podgrupach ocenianych badań (pembrolizumab w monoterapii).

Tabela 45. Opis interwencji stosowanych u pacjentek w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Interwencja
<i>Bartl 2021</i>	<p>Wszystkie pacjentki, w tym podgrupa chorych z rakiem endometrium (N = 9), otrzymywały pembrolizumab w monoterapii w stałej dawce 200 mg podawanej co 3 tyg.</p> <p>W analizie uwzględniono chore, które otrzymały ≥ 4 cykle leczenia, mediana otrzymanych cykli była równa 8 (IQR: 5-15).</p> <p>Przedstawiono wytyczne postępowania w przypadku występowania AEs związanych z układem immunologicznym: AEs 1 lub 2 stopnia – leczenie objawowe lub czasowe przerwanie terapii PEMBRO; AEs 3 stopnia – trwałe zakończenie terapii PEMBRO po otrzymaniu 5 cykli leczenia</p>
<i>Bernard 2024</i>	<p>Wszystkie pacjentki stosowały pembrolizumab w monoterapii (N = 44).</p> <p>W analizie uwzględniano chore, które otrzymały ≥ 2 cykle leczenia, mediana otrzymanych cykli była równa 11,5 (zakres 2-37).</p> <p>Wcześniejsze leczenie otrzymały 43 chore (97,7%). U większości pacjentek przeprowadzono chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania (84,1%, n = 37), leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe (chemioterapia i/lub radioterapia) otrzymało 77,3% chorych (n = 34). Mediana liczby otrzymanych wcześniej linii chemioterapii wynosiła 1 (zakres: 0-4).</p> <p>Ogółem, u 69,8% chorych (n = 30) odnotowano odpowiedź całkowitą na leczenie pierwszej linii, u 20,9% (n = 9) – odpowiedź częściową, a u 9,3% chorych (n = 4) wystąpiła progresja choroby.</p>
ECHO	<p>W kohorcie PEMBRO uwzględniono chore otrzymujące pembrolizumab w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka endometrium (N = 92).¹ Autorzy nie podali szczegółów na temat dawkowania pembrolizumabu (pembrolizumab stosowano w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi FDA).</p>

Badanie	Interwencja
	<p>Mediana czasu do zakończenia leczenia wynosiła 24,0 miesiące (95% CI: 15,0; NO). Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia u chorych leczonych immunoterapią (autorzy nie po-dali danych wyłącznie dla pembrolizumabu) była progresja choroby.</p> <p>Dane na temat wcześniejszego leczenia podano łącznie dla wszystkich pacjentek włączonych do badania (N = 124), bez podziału na kohorty. W pierwszej linii leczenia najczęściej stosowaną interwencją była karboplatyna + paklitaksel (84,7%, 105/124). Oprócz tego stosowano: karboplatynę + paklitaksel (1,6%), karboplatynę + kompleks paklitakselu z albuminą (2,4%), pembrolizumab (4%) i inne (7,2%). Ogółem 94,3% chorych stosowało chemioterapię w pierwszej linii leczenia, w tym 91,9% chorych stosowało schemat leczenia zawierający pochodne platyny. Inne leki stosowane w pierwszej linii leczenia: pembrolizumab (4%), niwolumab + ipilumab (0,8%), letrozol (0,8%).</p>
<i>Manning-Geist 2022</i>	W podgrupie PEMBRO (N = 18) uwzględniono pacjentek otrzymujących pembrolizumab w leczeniu nawrotowego EC ² , zgodnie z rejestracją FDA (USA) ³ .
<i>Toboni 2023</i>	<p>Wszystkie pacjentki (N = 1673) były leczone pembrolizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. ⁴</p> <p>Mediana czasu leczenia PEMBRO wynosiła 6,0 miesięcy w podgrupie chorych z hipermetylacją promotora genu <i>MLH1</i> (N = 127) oraz 9,9 miesiąca w podgrupie chorych z mutacjami w obrębie genu <i>MLH1</i> (N = 21).</p>
1	pozostałe pacjentki (N = 32) otrzymywały chemioterapię +/- bewacyzumab lub inne immunoterapeutyki, czyli interwencje, które nie stanowią przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy;
2	pozostałe pacjentki stosowały inne leki stosowane w leczeniu z MSI-H/dMMR aEC w praktyce klinicznej w USA, nie przedstawiono danych na temat leków stosowanych przez pozostałe pacjentki;
3	w 2017 r. FDA zarejestrowało pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg i.v. co 3 tyg. we wskazaniu: leczenie dorosłych z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi nowotworami litymi z MSI-H/dMMR, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, dla których nie ma satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia, od 2020 r. dopuszczano również stosowanie pembrolizumabu w dawce 400 mg co 6 tyg. w takim wskazaniu, od 2022 r. FDA dopuściło pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg i.v. co 3 tyg. lub 400 mg i.v. co 6 tyg. we wskazaniu: leczenie chorych z zaawansowanym EC z MSI-H/dMMR (test autoryzowany przez FDA), z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji lub radioterapii;
4	leczenie powinno odbywać się zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnym FDA, tak jak opisano powyżej.

6.4 Skuteczność praktyczna

W każdym z analizowanych badań przedstawiono wyniki oceny skuteczności leczenia pembrolizumabem w monoterapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji docelowej (pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR). Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyniki dla populacji ogólnej badania, jeżeli do badania włączano wyłącznie pacjentki z MSI-H/dMMR aEC, a jedyną ocenianą interwencją był pembrolizumab (badanie *Bernard 2024*, N = 44, badanie *Toboni 2023*, N = 972) lub dla odpowiednich kohort lub podgrup wyróżnionych w zależności od rozpoznanej choroby oraz stosowanego leczenia (badanie *Bartl 2021* – podgrupa pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium [wszystkie chore w badaniu leczono pembrolizumabem], N = 9; badanie ECHO – kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem, N = 92, badanie *Manning-Geist 2022* – podgrupa pacjentek, które otrzymały leczenie pembrolizumabem, N = 972). Do punktów końcowych uwzględnionych w wymienionych badaniach w analizie skuteczności należały: ogólna odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna, Przeżycie bez progresji, przeżycie całkowite oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022* oraz *Toboni 2023*, dla których ekstrahowano odpowiednie wyniki.

Tabela 46. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności wymienione w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	Definicja
Ogólna odpowiedź na leczenie, ORR (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)	
<i>Bartl 2021</i>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów iRECIST, ocena po czwartym cyklu PEMBRO
<i>Bernard 2024</i>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Overall Response Rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, rodzaj odpowiedzi był oceniany przez lekarza prowadzącego
ECHO	Ogólna odpowiedź na leczenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rwORR, z ang. <i>real-world best overall response to treatment</i>) definiowana jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą lub częściową odpowiedź (brano pod uwagę najlepszą odpowiedź) na leczenie drugiej linii stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
<i>Manning-Geist 2022</i>	Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, <i>overall response rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (brano pod uwagę najlepszą odpowiedź) wg kryteriów RECIST 1.1, ocena prowadzona przez zaślepioną niezależną komisję
Korzyść kliniczna, CBR (z ang. <i>Clinical Benefit Rate</i>)	
<i>Bartl 2021</i>	Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. <i>disease control rate</i>) definiowany jako odsetek pacjentów, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub chorobę stabilną wg kryteriów iRECIST, ocena po czwartym cyklu PEMBRO
<i>Bernard 2024</i>	Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. <i>Disease Control Rate</i>) definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, lub z chorobą stabilną, rodzaj odpowiedzi był oceniany przez lekarza prowadzącego
<i>Manning-Geist 2022</i>	Korzyść kliniczna (CB, <i>clinical benefit rate</i> [dalej w analizie własnej stosowany jest ujednolicony skrót: CBR]) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą lub częściową oraz pacjenci ze stabilną chorobą wg kryteriów RECIST 1.1, ocena prowadzona przez zaślepioną niezależną komisję
Przeżycie bez progresji, PFS (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	
<i>Bartl 2021</i>	Przeżycie bez progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) definiowane jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do nawrotu lub progresji choroby, w ocenie przeprowadzonej przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (<i>tumor board</i>) zgodnie z kryteriami iRECIST
<i>Bernard 2024</i>	Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu, ocena badacza
ECHO	Przeżycie wolne of progresji choroby w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rwPFS, z ang. <i>real-world progression-free survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii drugiej linii do progresji choroby definiowanej jako zwiększenie masy guza lub zakończenie leczenia z powodu progresji choroby, lub zgon

Badanie	Definicja
Przeżycie całkowite, OS (z ang. <i>Overall Survival</i>)	
<i>Bartl 2021</i>	Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) definiowane jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do zgonu lub zakończenia okresu obserwacji w ośrodku
<i>Bernard 2024</i>	Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu, ocena badacza
ECHO	Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii drugiej linii do zgonu
<i>Toboni 2023</i>	Przeżycie całkowite w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rwOS, z ang. <i>real-world overall survival</i>) definiowane jako czas od pobrania tkanki do analizy (surogat dla diagnozy) do ostatniego kontaktu lub czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego kontaktu
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	
<i>Bernard 2024</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of Response</i>) – autorzy nie podali szczegółowej definicji punktu końcowego

6.4.1 Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentek z MSI-H/dMMR aEC uzyskujących odpowiedź na leczenie pembrolizumabem (ORR, z ang. *overall response rate*) oceniano w badaniach *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, ECHO oraz *Manning-Geist 2022*. W badaniach *Bartl 2021* oraz *Manning-Geist 2022* ocenę odpowiedzi na leczenie obejmującej odpowiedź całkowitą (CR, z ang. *complete response*) oraz częściową (PR, z ang. *partial response*) prowadzono zgodnie z kryteriami RECIST (w badaniu *Bartl 2021* wg ich zmodyfikowanej wersji – iRECIST). W badaniu *Bernard 2024* rodzaj odpowiedzi na leczenie był oceniany klinicznie przez lekarza prowadzącego. W badaniu ECHO u większości chorych odpowiedź na leczenie oceniano wg kryteriów RECIST, jednak dopuszczano także ocenę wg zmodyfikowanych kryteriów imRECIST lub ocenę kliniczną (nie podano odsetka chorych leczonych pembrolizumabem, u których wykorzystano wymienione metody oceny progresji choroby). W większości ocenianych badań (*Bernard 2024*, ECHO, *Manning-Geist 2022*) brano pod uwagę najlepszą odpowiedź zaobserwowaną podczas leczenia pembrolizumabem, a w badaniu *Bartl 2021* ocenę prowadzono po otrzymaniu 4 cykli pembrolizumabu.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentek z MSI-H/dMMR aEC, biorących udział w analizowanych badaniach, które uzyskały odpowiedź na leczenie pembrolizumabem.

Tabela 47. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie/podgrupa	N	ORR, n (%)	CR, n (%)	PR, n (%)	Czas do ORR, mediana [mies.]
<i>Bartl 2021</i>	9	5 (55,6%*) ¹	bd.	bd.	-
<i>Bernard 2024</i>	44	28 (63,6%)	16 (36,4%)	12 (27,3%)	-
ECHO	92	74* (80,4%)	bd.	bd.	3 mies.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Badanie/podgrupa	N	ORR, n (%)	CR, n (%)	PR, n (%)	Czas do ORR, mediana [mies.]
Ogółem	18	12 (66,7%*)	bd.	bd.	-
MLH1ph	16	10* (63%)	2 (12,5%*)	8 (50,0%*)	-
<i>Manning-Geist 2022</i> Mutacje germinalne <i>MLH1</i>	1	1 (100%) ²	bd.	bd.	-
Mutacje somatyczne <i>MLH1</i>	1	1 (100%) ²	bd.	bd.	-

1 autorzy podali następujące dane: 62,5%, 5/9;

2 odnotowano odpowiedź na leczenie u jednej pacjentki (100%), dane przedstawiono na wykresie, nie podano, czy jest to odpowiedź całkowita, czy częściowa.

MLH1ph – hipermetylacja promotora genu *MLH1*; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. *overall response rate*), CR – odpowiedź całkowita (z ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (z ang. *partial response*).

Odsetki chorych z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR uzyskujących częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie pembrolizumabem odnotowane w analizowanych badaniach wynosiły od 55,6% w badaniu *Bartl 2021* do 80,4% w badaniu ECHO. Autorzy badania ECHO zwrócili uwagę na czynniki mogące mieć wpływ na szczególnie wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie (80,4%) odnotowany w badaniu, takie jak: większa dostępność nowoczesnych terapii w trakcie badania (z uwagi na późniejsze przeprowadzenie badania), specyficzny charakter badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej i różnice w przestrzeganiu wytycznych oceny odpowiedzi na leczenie w praktyce klinicznej. Ogółem, odsetki ORR zaobserwowane w analizowanych badaniach były spójne z wynikami odnotowanymi w innych badaniach oceniających pembrolizumab w monoterapii w populacji docelowej i stanowiły potwierdzenie dobrej skuteczności terapii pembrolizumabem u wcześniej leczonych pacjentek z MSI-H/dMMR aEC.

6.4.2 Korzyść kliniczna

Do punktów końcowych analizowanych w badaniach *Bartl 2021*, *Bernard 2024* i *Manning-Geist 2022* należał odsetek chorych uzyskujących korzyść kliniczną (CBR, z ang. *clinical benefit rate*) definiowaną jako odpowiedź częściowa lub całkowita na leczenie lub utrzymywanie się stabilnej choroby podczas terapii pembrolizumabem. W większości ocenianych badań analizę odpowiedzi na leczenie prowadzono zgodnie z kryteriami RECIST lub z ich zmodyfikowaną wersją (iRECIST), w badaniu *Bernard 2024* odpowiedź na leczenie była oceniana klinicznie przez lekarza prowadzącego. W badaniach *Bernard 2024* i *Manning-Geist 2022* analizowano najlepszą odpowiedź na leczenie odnotowaną w trakcie terapii pembrolizumabem, a w badaniu *Bartl 2021* ocenę prowadzono po otrzymaniu 4 cykli PEMBRO.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentek z MSI-H/dMMR aEC, u których odnotowano korzyść kliniczną podczas leczenia pembrolizumabem w analizowanych badaniach.

Tabela 48. Korzyść kliniczna (CBR) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie/podgrupa	N	CBR, n (%)	CR, n (%)	PR, n (%)	StD, n (%)
<i>Bartl 2021</i> ¹	9	6 (66,7%*) ²	bd.	bd.	bd.
<i>Bernard 2024</i> ¹	44	33 (75%)	16 (36,4%)	12 (27,3%)	5 (11,4%)
Ogółem	18	14 (77,8%*)	bd.	bd.	2 (11,1%*)
MLH1ph	16	12* (75%)	2 (12,5%*)	8 (50,0%*)	2 (12,5%*)
<i>Manning-Geist 2022</i>					
Mutacje germinalne <i>MLH1</i>	1	1 (100%) ³	bd.	bd.	0 (0,0%)
Mutacje somatyczne <i>MLH1</i>	1	1 (100%) ³	bd.	bd.	0 (0,0%)

1 punkt końcowy obejmujący odpowiedź całkowitą i częściową oraz stabilną chorobę opisano jako odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *disease control rate*);

2 autorzy podali następujące dane: 62,5%, 5/9;

3 odnotowano odpowiedź na leczenie u jednej pacjentki (100%), dane przedstawiono na wykresie, nie podano, czy jest to odpowiedź całkowita, czy częściowa.

MLH1ph – hipermetylacja promotora genu *MLH1*; CBR – korzyść kliniczna (z ang. *clinical benefit rate*), CR – odpowiedź całkowita (z ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (z ang. *partial response*), StD – choroba stabilna (z ang. *stable disease*).

Odsetki pacjentek z MSI-H/dMMR aEC, u których odnotowano odpowiedź na leczenie lub utrzymywanie się stabilnej choroby podczas leczenia pembrolizumabem wynosiły 66,7% w badaniu *Bartl 2021*, 75% w badaniu *Bernard 2024* oraz 77,8% w badaniu *Manning-Geist 2022*, wskazując na wysoką skuteczność pembrolizumabu w zakresie osiągania kontroli choroby w analizowanej populacji.

6.4.3 Przeżycie bez progresji

W badaniach *Bartl 2021*, *Bernard 2024* oraz ECHO oceniano Przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do wystąpienia progresji choroby (lub zgonu). W badaniu *Bartl 2021* jako wystąpienie ocenianego zdarzenia przyjmowano wystąpienie progresji choroby definiowanej zgodnie z kryteriami iRECIST, w badaniu ECHO – zwiększenie masy guza, zakończenie stosowanego leczenia z powodu wystąpienia progresji lub zgon, a w badaniu *Bernard 2024* – wystąpienie progresji choroby w ocenie prowadzonej przez badacza lub zgonu. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny Przeżycia bez progresji u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem w analizowanych badaniach.

Tabela 49. Przeżycie bez progresji (PFS) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie	N	PFS, mediana [mies.]	Oszacowane 6-miesięczne PFS [%]	Oszacowane 12-miesięczne PFS [%]	Oszacowane 24-miesięczne PFS [%]
<i>Bartl 2021</i>	9	7,0 (IQR: 2,5-11,8)	-	-	-
<i>Bernard 2024</i>	44	NO	-	-	-
ECHO	92	29,0 (95% CI: 18,0; NO) [^]	83,4%	69,9%	55,5%

[^] liczba odnotowanych zdarzeń: 36/91.

PFS – przeżycie wolne od progresji (z ang. *Progression-Free Survival*), NO – nie osiągnięto.

Mediana czasu Przeżycia bez progresji odnotowana u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczonych pembrolizumabem wynosiła 7,0 mies. w badaniu *Bartl 2021* oraz 29,0 mies. w badaniu ECHO, a w kohorcie chorych analizowanych w badaniu *Bernard 2024* mediana PFS nie została osiągnięta. Rozbieżność pomiędzy badaniami w zakresie czasu Przeżycia bez progresji może wynikać z różnic w zaawansowaniu klinicznym choroby oraz wcześniejszym leczeniu zastosowanym u chorych w ocenianych badaniach. Populację analizowaną w badaniu *Bartl 2021* stanowiły pacjentki z MSI-H/dMMR aEC intensywnie przeleczone, dla których wyczerpano opcje leczenia standardowego i jedyną możliwością było najlepsze leczenie wspomagające. Z kolei w badaniach *Bernard 2024* i ECHO oceniano pembrolizumab stosowany u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, wśród których większość otrzymała wcześniej jedną linię leczenia. Korzyść kliniczna pembrolizumabu w zakresie wydłużania PFS w populacji docelowej, oceniana na podstawie badania *Bartl 2021*, jest niepewna – odnotowano stosunkowo krótki czas Przeżycia bez progresji, jednak wartość tę należy rozpatrywać w kontekście charakterystyki ocenianej populacji (znaczne zaawansowanie choroby, możliwe jedynie leczenie paliatywne), a interpretację wyników utrudnia mała liczebność analizowanej populacji (N = 9) oraz brak szczegółowych informacji na temat cech demograficznych i klinicznych chorych uwzględnionych w analizie (np. dotyczących wcześniej otrzymanego leczenia). Wyniki większych badań – *Bernard 2024* oraz ECHO (*Bernard 2024*: nie osiągnięto mediany PFS, ECHO: mediana PFS równa 29,0 mies. oraz oszacowane odsetki chorych wolnych od progresji choroby po 6, 12 oraz 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynoszące odpowiednio: 83,4%, 69,9% oraz 55,5%) wskazywały na wysoką skuteczność pembrolizumabu w monoterapii stosowanego w analizowanej populacji (chore z MSI-H/dMMR aEC leczone wcześniej ≥ 1 linią leczenia systemowego).

6.4.4 Przeżycie całkowite

Ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem należała do punktów końcowych analizowanych w badaniach *Bartl 2021*, *Bernard*

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

2024, ECHO oraz *Toboni 2023*. Przeżycie całkowite w badaniach *Bartl 2021*, *Bernard 2024* oraz ECHO definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do zgonu (lub zakończenia okresu obserwacji w ośrodku – w badaniu *Bartl 2021*). W badaniu *Toboni 2023* przeżycie całkowite w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano wg dwóch przyjętych definicji: jako czas od pobrania próbki do analizy (traktowane jako surogat diagnozy choroby) do ostatniego kontaktu oraz czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego kontaktu.

W poniższej tabeli zebrano wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem w analizowanych badaniach.

Tabela 50. Przeżycie całkowite u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie/podgrupa	N	OS, mediana [mies.]	Oszacowane 6-miesięczne OS [%]	Oszacowane 12-miesięczne OS [%]	Oszacowane 24-miesięczne OS [%]
<i>Bartl 2021</i>	9	7,5 (IQR: 3,3-15,3)	-	-	-
<i>Bernard 2024</i>	44	55	-	-	-
ECHO	92	30,0 (95% CI: 30,0; NO) ¹	93,4%	77,4%	62,0%
<i>Toboni 2023</i>	MLH1 HM, populacja ogólna ²	849	41,4	-	-
	MLH1 HM, podgrupa pacjentek z rakiem endometrioidalnym ²	491	49,7	-	-
	MLH1 MT, populacja ogólna ²	123	55,9	-	-
	MLH1 MT, podgrupa pacjentek z rakiem endometrioidalnym ²	56	58,4	-	-
	MLH1 HM, populacja ogólna ³	145	41,7	-	-
	MLH1 MT, populacja ogólna ³	23	NO	-	-

1 liczba odnotowanych zdarzeń: 29/92;

2 OS definiowane jako czas od pobrania próbki do analizy do ostatniego kontaktu;

3 OS definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do ostatniego kontaktu.

OS – przeżycie całkowite (z ang. *Overall Survival*), MLH1 HM – hipermetylacja promotora genu *MLH1*, MLH1 MT – mutacja w obrębie genu *MLH1*, NO – nie osiągnięto.

Odnotowane mediany przeżycia całkowitego pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczonych pembrolizumabem wynosiły od 7,5 mies. w badaniu *Bartl 2021* do ponad 55 mies. w badaniach *Bernard 2024* oraz *Toboni 2023*. Badanie *Bartl 2021* nie pozwoliło na jednoznaczne wykazanie korzyści pembrolizumabu w zakresie wydłużania przeżycia całkowitego w analizowanej populacji, jednak w ocenie uzyskanych wyników należy uwzględnić ograniczenia badania, w tym niewielką liczebność próby (N = 9), stanowiącej podgrupę populacji ogólnej badania. Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na charakterystykę ocenianej populacji, którą stanowiły pacjentki z MSI-H/dMMR aEC obciążone szczególnie złym rokowaniem, opisane jako: intensywnie przeleczone, dla których wyczerpano opcje leczenia

standardowego i jedyną możliwością było najlepsze leczenie wspomagające. W badaniu ECHO oceniano pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, które otrzymały wcześniej ≥ 1 linię leczenia systemowego (najczęściej chemioterapia oparta na pochodnych platyny). Odnotowano wysoką skuteczność pembrolizumabu w zakresie uzyskania długiego czasu przeżycia całkowitego w ocenianej populacji – mediana OS była równa 30,0 mies., a oszacowane 6-, 12- oraz 24-miesięczne OS wynosiło odpowiednio: 93,4%, 77,4% i 62,0%. Wyniki pozostałych analizowanych badań również wskazywały na korzyść kliniczną ze stosowania pembrolizumabu w populacji docelowej – zarówno w badaniu *Bernard 2024*, jak i *Toboni 2023* odnotowano długie przeżycie całkowite u chorych z MSI-H/dMMR aEC, mediany OS wynosiły odpowiednio 55 mies. oraz ok. 41-58 mies. (w zależności od ocenianej podgrupy). Wyniki badania *Toboni 2023* wskazywały na krótsze przeżycie całkowite u chorych z hipermetylacją promotora genu *MLH1* w porównaniu do chorych z mutacjami w obrębie genu *MLH1*, jednak w obu podgrupach odnotowano długie przeżycie (definiowane jako czas od pobrania próbki do analizy do ostatniego kontaktu) – mediany OS wynosiły 41,4 mies. w podgrupie MLH1 HM i 55,9 mies. w podgrupie MLH1 MT. Podobne wyniki zaobserwowano w analizie, w której przeżycie całkowite definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do ostatniego kontaktu – mediana OS wynosiła 41,7 mies. w podgrupie MLH1 HM, w podgrupie MLH1 MT mediany nie osiągnięto. Uzyskane wyniki wskazywały na korzyść kliniczną pembrolizumabu stosowanego u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC bez względu na mechanizm nieprawidłowości w obrębie genów naprawy DNA.

6.4.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *Bernard 2024*, w ramach analizy skuteczności pembrolizumabu u chorych z MSI-H/dMMR aEC oceniano czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, z ang. *Duration of Response*). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny analizowanego punktu końcowego u chorych włączonych do badania.

Tabela 51. Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie/podgrupa	N	DoR, mediana (zakres) [mies.]
<i>Bernard 2024</i>	44	11,5 (1–61)

DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. *Duration of Response*).

Mediana czas trwania odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem odnotowana w kohorcie pacjentek włączonych do badania *Bernard 2024* była równa 11,5 miesiąca, u poszczególnych pacjentek obserwowano odpowiedzi trwające od 1 do 61 miesięcy.

6.5 Bezpieczeństwo

W większości analizowanych badań nie przedstawiono danych dotyczących oceny bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem u pacjentek z rakiem endometrium z zaawansowanym MSI-H/dMMR. Jedynie w badaniu *Bartl 2021* podano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym w populacji docelowej, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa terapii u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.

Badanie/podgrupa	N	AEs związane z układem immunologicznym, n (%)
<i>Bartl 2021</i>	9	2 (22,2%) [^]

[^] u jednej pacjentki odnotowano zapalenie wątroby 3 stopnia, u jednej pacjentki – zapalenie tarczycy 1 stopnia.

Wśród 9 pacjentek z rakiem endometrium leczonych PEMBRO, włączonych do badania AEs związane z układem immunologicznym wystąpiły u 2 chorych (22,2%) – był to jeden przypadek zapalenia wątroby 3 stopnia oraz jeden przypadek zapalenia tarczycy 1 stopnia. Autorzy badania podali, że zdarzenia niepożądane 1 lub 2 stopnia można leczyć objawowo lub należy czasowo przerwać leczenie PEMBRO. Wystąpienie immunologicznego AE 3 stopnia wymagało trwałego przerwania leczenia pembrolizumabem po otrzymaniu 5 cykli leczenia, pomimo uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie.

7 Pembrolizumab *versus* dostarlimab – porównanie pośrednie

7.1 Metodyka

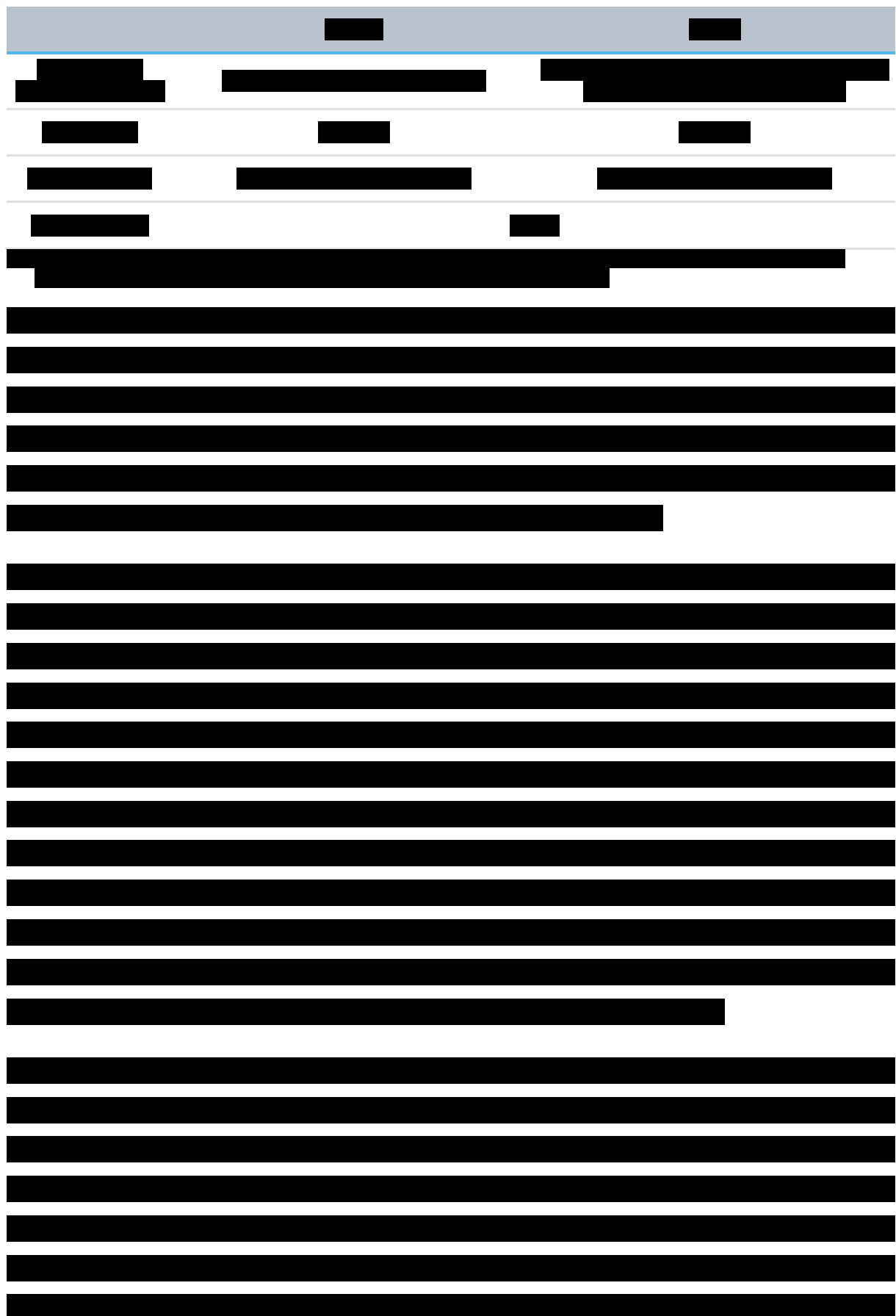
W przeprowadzonym, systematycznym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w monoterapii do wybranego komparatora, tj. dostarlimabu w docelowej populacji chorych. Z uwagi na brak badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających wnioskowaną technologię medyczną nie było również możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego metodami korygowanymi o wynik grupy kontrolnej, przez wspólne ramię referencyjne. W związku z tym, zgodnie z zaleceniami AOTMiT rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem innych metod wymienionych w Wytycznych HTA (AOTMiT 2016).

W drodze konsultacji ze Zleceniodawcą [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 53. [REDACTED]

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



Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 54.

Ponadto, mając na uwadze konieczność zapewnienia aktualności oraz kompletności porównania wnioskowanej interwencji z właściwym komparatorem, w ramach analizy własnej przeprowadzono uzupełnienie dostępnego [REDACTED] w następującym zakresie:

- Przeprowadzono [REDACTED] poprzez porównanie ich z wynikami później zaktualizowanych analiz, zidentyfikowanych we własnym przeglądzie systematycznym badań oceniających pembrolizumab – tj. dostępnymi w doniesieniu konferencyjnym *O'Malley 2022c* (data odcięcia danych: 12.01.2022 r., mediana okresu obserwacji 54,5 miesiąca).
- Przeprowadzono niezależne, systematyczne wyszukiwanie badań klinicznych oceniających dostarlimab w monoterapii we wnioskowanej populacji pacjentek (szczegółowy opis przeprowadzonego wyszukiwania i wyników selekcji jest dostępny w załączniku). Wyniki przeprowadzonego przeglądu potwierdziły, że badanie GARNET było jedynym badaniem spełniającym kryteria włączenia do porównania pośredniego z pembrolizumabem. Zidentyfikowano dodatkowe publikacje, zawierające wyniki badania GARNET uzyskane w analizach przeprowadzonych [REDACTED]. Najbardziej aktualne wyniki oceny OS i PFS, zidentyfikowane w publikacji *Oaknin 2023* i doniesieniu konferencyjnym *Tinker 2022* (data odcięcia danych: 01.11.2021 r., mediana okresu obserwacji 27,6 miesiąca),

wyekstrahowano do analizy własnej, celem przeprowadzenia [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- Wykonano zestawienie wyników badań KEYNOTE-158 i GARNET dla [REDACTED] w zakresie skuteczności – ORR oraz bezpieczeństwa – TRAEs ogółem, TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia oraz TRAEs prowadzących do przerwania leczenia. Z uwagi na brak grup kontrolnych oraz możliwości wygenerowania populacji dopasowanej na podst. IPD, wymienione porównania przeprowadzono metodą prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*). Obliczono wartości RR i RD z 95% CI dla grup niedopasowanych.

7.2 Skuteczność

7.2.1 Przeżycie całkowite

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]

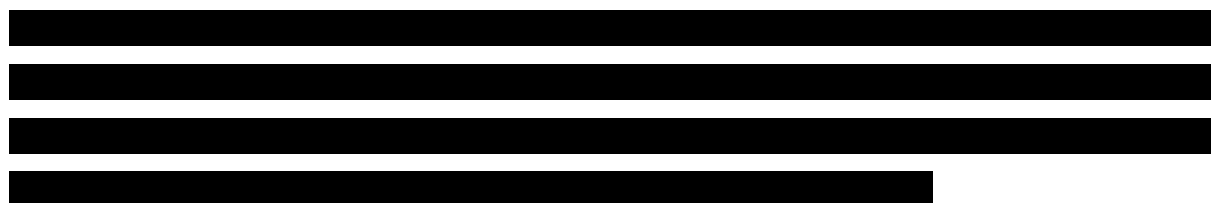
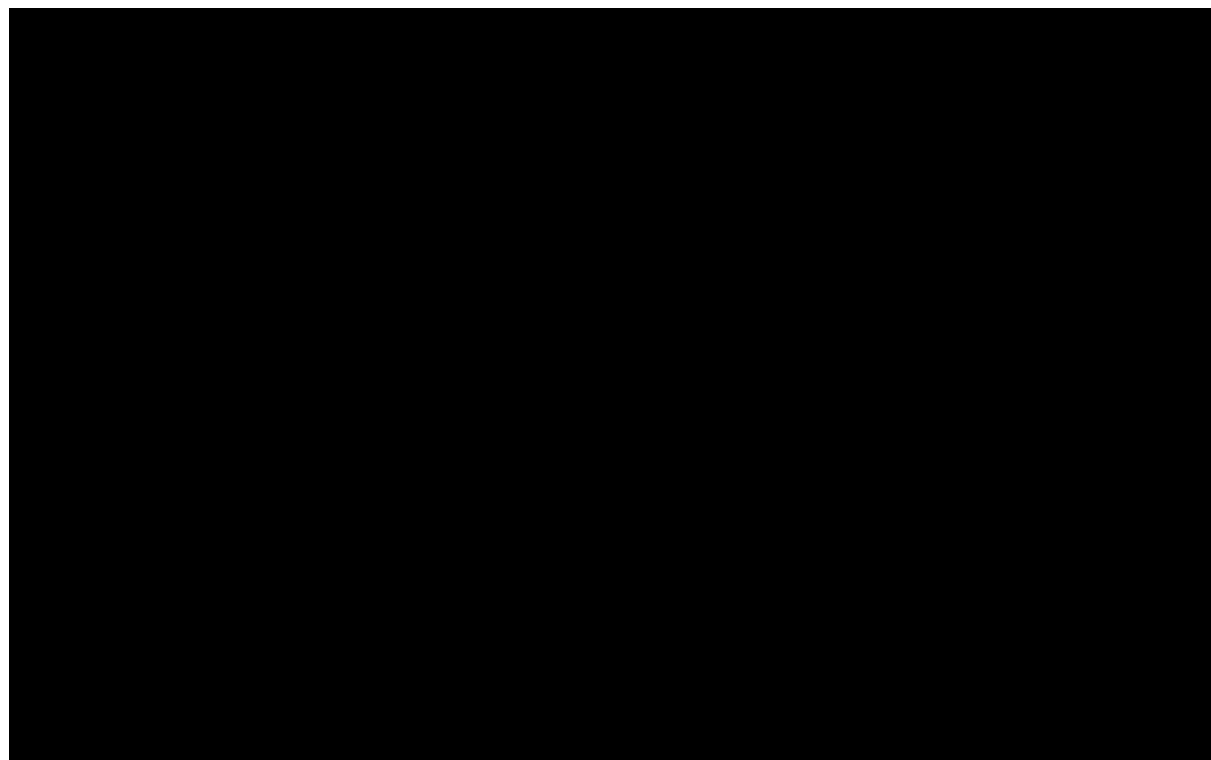
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]



Wykres 9.



Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 55.

OS, %†	PEMBRO		Najnowsza aktualizacja	DOSTAR	
					Najnowsza aktualizacja
Źródło			<i>O'Malley 2022c</i>		<i>Oaknin 2023, Tinker 2022</i>
Data odcięcia			12.01.2022		01.11.2021
Populacja			ASaT		ASaT, ≥6 mies. od włączenia
N			94		143
6 mies.			83% [^]		84,9%
1 rok			70%		73,3%
18 mies.			67% [^]		66,3% [^]
2 lata			64%		60,5%
3 lata			59%		58,4%
4 lata			59%		53,3% [^]

[^] wartość odczytana z krzywej Kaplana-Meiera dostępnej w dokumencie źródłowym;

† estymator Kaplana-Meiera

Z powyższego zestawienia wartości odsetków OS w kolejnych punktach czasowych obserwacji wynika, że oszacowania uzyskane w analizach zaktualizowanych, zarówno w badaniu KEYNOTE-158 (oceniającym PEMBRO), jak i w badaniu GARNET (oceniającym DOSTAR) są zbliżone do uzyskanych

Na tej podstawie w przypadku wykorzystania nowszych danych z obu badań oceniono jako niskie. Także proste zestawienie oszacowań OS (bez dopasowania) uzyskanych w grupach leczonych DOSTAR i PEMBRO w poszczególnych punktach czasowych,

, wskazuje na zbliżoną skuteczność porównywanych terapii.

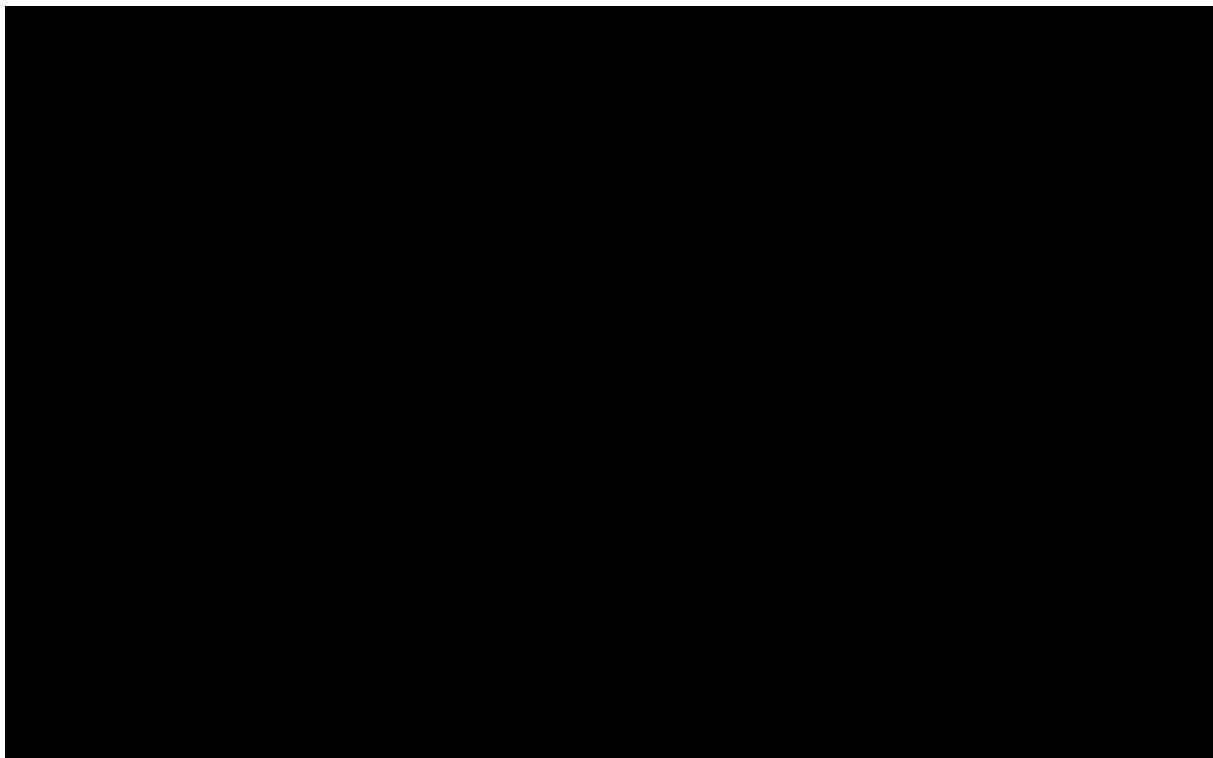
7.2.2 Przeżycie bez progresji

[Redacted text block]

Tabela 56.

[Redacted table content]

Wykres 10.



7.2.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Z uwagi na [REDAKTOWANE], w tabeli poniżej dokonano zestawienia wyników oceny tego punktu końcowego w niedopasowanych grupach pacjentek leczonych pembrolizumabem i dostarlimabem, na podstawie najbardziej aktualnych wyników badań, odpowiednio KEYNOTE-158 i GARNET.

Tabela 58. Liczba i odsetek pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie wg RECIST (wersja 1.1) w populacjach ASaT/mASaT; PEMBRO vs DOSTAR – porównanie pośrednie poprzez zestawienie bez dostosowania.

		PEMBRO	DOSTAR
Źródło		<i>O'Malley 2022c</i>	<i>Oaknin 2023</i>
Data odcięcia		12.01.2022	01.11.2021
Populacja		ASaT	ASaT, ≥6 mies. od włączenia
N		94	143
n (%) [95% CI]		47 (50,0%) [39,5%; 60,5%]	65 (45,5%) [37,1%; 54,0%]
PEMBRO vs DOSTAR (bez dopasowania)	RR (95% CI)*	1,10 (0,84; 1,44), p = 0,4896	
	RD (95% CI)*	0,05 (-0,08; 0,18), p = 0,4929	

W najbardziej aktualnych analizach wyników badania KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, odpowiednio pembrolizumabem i dostarlimabem, były porównywalne: 50% (95% CI: 39,5%; 60,5%) vs 45,5% (95% CI: 37,1%; 54,0%). Oszacowana w analizie własnej (bez dopasowania) wartość RR (95% CI) również nie wykazała istotnej różnicy uzyskania obiektywnej odpowiedzi u chorych leczonych PEMBRO i DOSTAR; RR = 1,10 (95% CI: 0,84; 1,44), p = 0,4896.

7.3 Bezpieczeństwo

Z uwagi na [REDAKTOWANE], w tabeli poniżej dokonano zestawienia wyników oceny najważniejszych wyników bezpieczeństwa, raportowanych z obu pierwotnych badań klinicznych: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs) ogółem oraz TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia wg CTCAE. W obu grupach zaprezentowano wyniki

uzyskane w niedopasowanych grupach pacjentek leczonych pembrolizumabem i dostarlimabem, na podstawie najbardziej aktualnych wyników badań, odpowiednio KEYNOTE-158 i GARNET.

Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiło ≥ 1 TRAE, ogółem i w ≥ 3 stopniu nasilenia, w populacjach ASaT/mASaT; PEMBRO vs DOSTAR – porównanie pośrednie poprzez zestawienie bez dostosowania.

		PEMBRO	DOSTAR
Źródło		<i>O'Malley 2022c</i>	<i>Oaknin 2023</i>
Data odcięcia		12.01.2022	01.11.2021
Populacja		ASaT	ASaT
N		94	153
≥ 1 TRAE			
n (%)		71 (75,5%)	108 (70,6%)
PEMBRO vs DOSTAR (bez dopasowania)	RR (95% CI)*	1,07 (0,92; 1,25), p = 0,3888	
	RD (95% CI)*	0,05 (-0,06; 0,16), p = 0,3911	
≥ 1 TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia[†]			
n (%)		13 (13,8%)	27 (17,6%)
PEMBRO vs DOSTAR (bez dopasowania)	RR (95% CI)*	0,78 (0,43; 1,44), p = 0,4333	
	RD (95% CI)*	-0,04 (-0,13; 0,05), p = 0,4176	
≥ 1 TRAE prowadzące do przerwania leczenia			
n (%)		8 (8,5%*)	13 (8,5%)
PEMBRO vs DOSTAR (bez dopasowania)	RR (95% CI)*	1,00 (0,43; 2,33), p = 0,9970	
	RD (95% CI)*	0,00 (-0,07; 0,07), p = 0,9970	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† w żadnym z badań nie odnotowano wystąpienia TRAEs w 5 stopniu nasilenia (zgonów)

W najbardziej aktualnych analizach wyników badania KEYNOTE-158 i GARNET odsetki pacjentek, u których odnotowano co najmniej jedno TRAE, bez względu na stopień nasilenia, leczonych odpowiednio pembrolizumabem i dostarlimabem, były zbliżone: 76% vs 71%. Wynik analizy statystycznej jest spójny z wnioskiem o porównywalności ryzyka wystąpienia TRAEs w grupach PEMBRO i DOSTAR: RR = 1,07 (95% CI: 0,92; 1,25), p = 0,3888.

Odsetki pacjentek, u których wystąpiły TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia również były porównywalne – odpowiednio 14% vs 18% u leczonych pembrolizumabem i dostarlimabem. W żadnym z badań nie

odnotowano TRAEs prowadzących do zgonu. Wynik analizy statystycznej, przeprowadzonej bez dopasowania, jest spójny z wnioskiem o porównywalności ryzyka wystąpienia TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupach PEMBRO i DOSTAR: RR = 0,78 (95% CI: 0,43; 1,44), p = 0,4333.

Ryzyko wystąpienia TRAE prowadzącego do przerwania leczenia było u chorych leczonych DOSTAR i PEMBRO takie samo: 8,5% vs 8,5%; RR = 1,00 (95% CI: 0,43; 2,33), p = 0,9970.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 11.12.2023 roku (*ChPL Keytruda 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Pembrolizumab w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w monoterapii oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 7631 pacjentów z różnymi typami nowotworów oraz przyjmujących cztery różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 200 mg co 3 tygodnie lub 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). W tej populacji pacjentów mediana czasu obserwacji wynosiła 8,5 miesiąca (zakres: od 1 dnia do 39 miesięcy), a do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (31%), biegunka (22%) i nudności (20%). Większość działań niepożądanych zgłoszonych w przypadku monoterapii miała nasilenie stopni 1 lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane o podłożu immunologicznym i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną. Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym w leczeniu pembrolizumabem stosowanym w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wynosiła 37% wszystkich stopni i 9% stopni 3-5 oraz w leczeniu choroby z przerzutami wynosiła 25% wszystkich stopni i 6% stopni 3-5. W leczeniu adjuwantowym nie stwierdzono nowych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych pembrolizumabu stosowanego w monoterapii lub zgłoszone po wprowadzeniu pembrolizumabu do obrotu.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 60. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii† (ChPL Keytruda 2023).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	Bardzo często
	trombocytopenia, neutropenia, limfopenia	Często
	leukopenia, immunologiczna trombocytopenia, eozynofilia	Niezbyt często
	limfohistiocytoza hemofagocytarna, niedokrwistość hemolityczna, wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja związana z infuzją dożylną [^]	Często
	sarkoidoza [^]	Niezbyt często
	odrzućcie przeszczepionego narządu litego	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy [^]	Bardzo często
	nadczynność tarczycy	Często
	niedoczynność kory nadnerczy [^] , zapalenie przysadki mózgowej [^] , zapalenie tarczycy [^]	Niezbyt często
	niedoczynność przytarczyc	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
	hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia	Często
	cukrzyca typu 1 [^]	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	bezsenna	Często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku	Często
	zespół miasteniczny [^] , epilepsja	Niezbyt często
	zespół Guillain-Barré [^] , zapalenie mózgu [^] , zapalenie rdzenia kręgowego [^] , zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne) [^]	Rzadko
Zaburzenia oka	suchość oczu	Często
	zapalenie błony naczyniowej oka [^]	Niezbyt często
	zespół Vogta-Koyanagi-Harady	Rzadko
Zaburzenia serca	zaburzenia rytmu serca [‡] (w tym migotanie przedsionków)	Często

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
	zapalenie mięśnia sercowego, wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	Często
	zapalenie naczyń [^]	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel	Bardzo często
	zapalenie płuc [^]	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, ból brzucha [^] , nudności, wymioty, zaparcia	Bardzo często
	zapalenie jelita grubego [^] , suchość w jamie ustnej	Często
	zapalenie trzustki [^] , zapalenie żołądka [^] , owrzodzenie przewodu pokarmowego [^]	Niezbyt często
	perforacja jelita cienkiego	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby [^]	Często
	stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd [^] , wysypka [^]	Bardzo często
	ciężkie reakcje skórne [^] , rumień, zapalenie skóry, suchość skóry, bielactwo [^] , wyprysk, łysienie, trądzikopodobne zapalenie skóry	Często
	łuszczyca, rogowacenie liszajowate [^] , grudki, zmiana koloru włosów	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona, rumień guzowaty, martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowo-szkieletowe [^] , ból stawów	Bardzo często
	zapalenie mięśni [^] , bóle kończyn, zapalenie stawów [^]	Często
	zapalenie pochewki ścięgna [^]	Niezbyt często
	zespół Sjögrena	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zapalenie nerek [^]	Niezbyt często
	niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, astenia, obrzęk [^] , gorączka	Bardzo często
	objawy grypopodobne, dreszcze	Często
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	zwiększenie aktywności amylazy	Niezbyt często

† Częstości występowania działań niepożądanych przedstawione w tabeli mogą nie być w pełni związane ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii, ale mogą być wywołane chorobą zasadniczą lub stosowaniem innych produktów leczniczych w skojarzeniu.

‡ Na podstawie standardowych zapytań dotyczących występowania bradyarytmii i tachyarytmii.

[^] Następujące terminy oznaczają grupę powiązanych zdarzeń opisujących raczej stan kliniczny niż pojedyncze zdarzenie:

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

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka endometrium, przeprowadzono wyszukiwanie w serwisach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.01.2024 r.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji w populacji docelowej analizy – wszystkie odnalezione informacje pochodziły z okresu poprzedzającego rejestrację leku Keytruda u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC w Unii Europejskiej (*URPL 2024*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że działania niepożądane produktu Keytruda są związane przede wszystkim ze zwiększoną aktywnością układu immunologicznego, co może powodować zapalenie narządów i tkanek, także ciężkie, jednak większość działań niepożądanych ustępuje po zastosowaniu odpowiedniego leczenia lub po przerwaniu stosowania pembrolizumabu. Najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Keytruda w monoterapii są: zmęczenie, nudności i biegunka. Najcięższe reakcje niepożądane obserwowane podczas leczenia pembrolizumabem to reakcje immunologiczne i poważne reakcje związane z wlewem (*EMA 2024*). Przejrzano również sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępne na stronie EMA i nie znaleziono dodatkowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa leku Keytruda (*EMA 2024a*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) działania niepożądane

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

pembrolizumabu w monoterapii (produkt leczniczy Keytruda): zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, biegunka, gorączka, kaszel, spadek apetytu, świąd, duszność, zaparcia, dolegliwości bólowe, ból brzucha, nudności oraz niedoczynność tarczycy (*FDA 2024*). Na stronie FDA nie odnaleziono komunikatów, które miały na celu przedstawienie informacji na temat bezpieczeństwa pembrolizumabu w populacji docelowej – u chorych na raka endometrium (wszystkie zidentyfikowane komunikaty dotyczące bezpieczeństwa dotyczyły innych wskazań). Odnaleziono komunikat z 2022 roku, informujący o zarejestrowaniu pembrolizumabu we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka endometrium, w którym podsumowano informacje na temat bezpieczeństwa pembrolizumabu w ocenianej populacji. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie danych 90 pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC biorących udział w badaniu KEYNOTE-158. Podano, że najczęstsze (odnotowane u $\geq 20\%$ chorych) zdarzenia niepożądane to: zmęczenie, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, biegunka, gorączka, kaszel, spadek apetytu, świąd, duszność, zaparcia, dolegliwości bólowe, ból brzucha, nudności oraz niedoczynność tarczycy. Zaobserwowano również występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym, takich jak: zapalenie płuc, zapalenie jelit, zapalenie wątroby, endokrynopatie, zapalenie nerek i reakcje skórne (*FDA 2022a*). Odnaleziono także 8 komunikatów informujących o działaniach podjętych przez FDA w związku ze zgłoszeniem do bazy danych FAERS zdarzeń niepożądanych, występujących podczas stosowania produktu leczniczego Keytruda, bez podania wskazania, w jakim lek został zastosowany:

- Zgłoszone od stycznia do lipca 2017: zdarzenia niepożądane okulistyczne, w tym utrata wzroku i odwarstwienie siatkówki – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia odpowiednich działań (*FDA 2017*);
- Zgłoszone od kwietnia do czerwca 2017: powikłania allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych, zespół Stevensa-Johnsona i zespół toksycznej nekrolizy naskórki – zaktualizowano informację o produkcie Keytruda, zamieszczając odpowiednie ostrzeżenia (*FDA 2017a*);
- Zgłoszone od kwietnia do czerwca 2018: zespół uwalniania cytokin – zaktualizowano informację o przeciwciałach anty-PD-1, zamieszczając ostrzeżenie o występowaniu zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), gruźlica – podjęto decyzję, że nie ma konieczności podejmowania działań (*FDA 2018*);
- Zgłoszone od stycznia do marca 2021: twardzina układowa, stwardniające zapalenie dróg żółciowych – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan na 13.07.2021) (*FDA 2021*),
- Zgłoszone od kwietnia do czerwca 2021: martwicze zapalenie powięzi – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan na 30.09.2021) (*FDA 2021a*);

- Zgłoszone od lipca do września 2021: zespół lizy guza – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan na 11.01.2022) (*FDA 2021b*);
- Zgłoszone od kwietnia do czerwca 2022: rógowiak kolczystokomórkowy – ocena FDA pod kątem konieczności podjęcia działań (stan na 22.02.2023) (*FDA 2022*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 40 765 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem pembrolizumabu (produkt Keytruda; stan na 28.01.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 9 431; 23,1%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 8 108; 19,9%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 7 314; 17,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 6 959; 17,1%), oraz zaburzenia endokrynologiczne (n = 6503; 16,0%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31.12.2023 r.) zarejestrowano 57 845 zdarzenia niepożądane, w tym 40 722 zdarzenia ciężkie (ang. *serious*), z uwzględnieniem zgonów, oraz 11 685 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które zgłaszano u chorych leczonych produktem Keytruda (pembrolizumab), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 17 352; 30,0%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 11 155; 19,3%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 10 127; 17,5%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 9 556; 16,5%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 8 757; 15,1%) (*FAERS 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre* przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 54 580 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Keytruda (pembrolizumab) (stan na 14.01.2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 16 263; 15% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (11 218; 10%), zaburzenia żołądka i jelit (9 167; 8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (8 607; 8%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 748; 7%) (*VigiAccess 2024*).

Dane pozwalające na poszerzenie oceny bezpieczeństwa pembrolizumabu u chorych z EC odnaleziono także w zidentyfikowanej w ramach przeprowadzonego wyszukiwania publikacji *Yang 2023*, której nie włączono do przeglądu systematycznego z powodu niespełnienia kryteriów włączenia (nie

przedstawiono danych dla pembrolizumabu w podgrupie pacjentek z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, lecz w szerszej populacji chorych z rozpoznaniem raka endometrium). W publikacji przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa zarejestrowanych przez FDA inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICIs), przeprowadzonej na podstawie danych pochodzących z bazy FAERS. Głównym celem badania była ocena ryzyka występowania AEs związanych z układem immunologicznym (irAEs, z ang. *immune-related Adverse Events*) podczas stosowania ICIs obejmujących przeciwciała anty-PD-1 (w tym pembrolizumab), anty-PD-L1 oraz anty-CTLA-4 w leczeniu różnych chorób nowotworowych, np.: raka płuc, czerniaka, raka endometrium, raka jelita grubego i odbytnicy, raka piersi. W analizie uwzględniono 149 303 chorych leczonych jednym z wymienionych ICIs, zarejestrowanych w USA, którzy zgłosili immunologiczne zdarzenia niepożądane w okresie od 01.01.2015 r. do 30.06.2022 r., w tym 34 962 chorych leczonych pembrolizumabem. Ciężkie (ang. *serious*) AEs odnotowano u 29 379 osób. W celu oceny obciążenia związanego z irAEs, każdy przypadek pacjenta zgłoszony do bazy klasyfikowano do jednej z siedmiu kategorii, wyróżnionych w zależności od ich konsekwencji i wymaganego postępowania. Wspólne dla wszystkich ocenianych inhibitorów punktów kontrolnych były następujące obserwacje: u dużego odsetka chorych, u których zgłoszono irAEs odnotowano zdarzenia zaklasyfikowane jako ciężkie oraz w stosunkowo dużym odsetku przypadków wymagana była hospitalizacja z powodu irAEs. Wśród chorych leczonych pembrolizumabem zgłoszonych z powodu występowania irAEs, 27,9% wymagało hospitalizacji powodu irAEs, u 15,67% doprowadziły one do zgonu, u 2,04% - skutkowały niepełnosprawnością, a u 4,71% oceniane zdarzenia wiązały się z zagrożeniem życia. Autorzy badania zwracają uwagę, że w przypadku pembrolizumabu, w porównaniu z pozostałymi analizowanymi ICIs (atezolizumab, awelumab, durwalumab, ipilimumab, niwolumab), stwierdzono najniższą proporcję ciężkich irAEs, w stosunku do wszystkich zgłoszonych irAEs – 0,84; wartości tego wskaźnika dla pozostałych leków zawierały się w zakresie od 0,88 dla ipilimumabu do 0,96 dla cemiplimabu. Ponadto irAEs zgłaszane u chorych leczonych pembrolizumabem związane były z drugim najniższym wykorzystaniem zasobów opieki szpitalnej – prawdopodobieństwo zgłoszenia hospitalizacji (na ogólną liczbę zgłoszonych irAEs) wyniosło, w przypadku pembrolizumabu, 27,9%, i była to wartość bardzo zbliżona do najniższej, związanej z leczeniem niwolumabem (26,3%); najczęściej hospitalizację raportowano u leczonych cemiplimabem (52,05%), a wskaźniki hospitalizacji oszacowane dla pozostałych czterech analizowanych ICIs mieściły się w zakresie od 30% do 45%. W badaniu odnotowano znaczne różnice w występowaniu irAEs w trakcie leczenia ICIs (w tym pembrolizumabem) pomiędzy chorymi z poszczególnymi nowotworami: najwięcej przypadków zdarzeń niepożądanych immunologicznych ogółem oraz ciężkich irAEs odnotowano u chorych z rakiem płuca lub z czerniakiem, a w przypadku pozostałych nowotworów (w tym raka endometrium) takich zdarzeń zgłoszono zdecydowanie mniej. W analizie uwzględniono 1499 chorych

z rakiem endometrium leczonych pembrolizumabem, którzy w analizowanym okresie zgłosili występowanie irAEs, a u 979 z nich odnotowano zdarzenia ciężkie (*serious*). U 92% chorych z EC, którzy zgłosili występowanie irAEs podczas leczenia pembrolizumabem wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie ciężkie. Jednak stanowiło to tylko 5% wszystkich przypadków chorych zgłoszonych do bazy FAERS w związku z występowaniem AEs o podłożu immunologicznym zaobserwowanych podczas stosowania pembrolizumabu w leczeniu różnych nowotworów. Autorzy zwracają uwagę, że działanie inhibitorów punktów kontrolnych polegające na modyfikacji funkcjonowania układu immunologicznego jest związane z ich skutecznością przeciwnowotworową, ale także z występowaniem zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Zaobserwowano znaczne różnice w występowaniu irAEs w zależności od rodzaju nowotworu (największe prawdopodobieństwo ciężkich irAEs obserwowano u chorych z rakiem płuca) oraz w zależności od wieku i płci pacjentów (np. u osób starszych obserwowano stosunkowo większą toksyczność dotyczącą układu moczowego). Znajomość tych zależności pozwala na wdrożenie odpowiedniego postępowania ograniczającego wpływ możliwych działań niepożądanych występujących podczas leczenia inhibitorami punktów kontrolnych na organizm (*Yang 2023*).

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) u chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Dopuszczano badania, w których oceniano szerszą populację, a pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR mogłyby zostać wyodrębnione jako podgrupa. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania w serwisie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „Keytruda OR pembrolizumab | Endometrial Cancer OR uterine cancer or MSI-H OR dMMR”, a na stronie *clinicaltrialsregister.eu* zapytanie: „(Keytruda OR pembrolizumab) AND (Endometrial Cancer OR uterine cancer OR MSI-H OR dMMR)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 29.01.2024 r. i otrzymano 98 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 16 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Wymienione wyżej kryteria spełniły 2 badania, których charakterystykę zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR.

Numer identyfikacyjny, nazwa	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05007106 Eudra-CT: 2021-001009-56 (KEYVIBE-005)	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study of MK-7684A, a Co-formation of Vibostolimab (MK-7684) With Pembrolizumab (MK-3475), With or Without Other Anticancer Therapies in Participants With Selected Solid Tumors	Metodyka: badanie kliniczne II fazy, z randomizacją, w układzie równoległym, <i>open-label</i> Cel: ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności leku złożonego (pembrolizumab + wibostolimab) stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowym w porównaniu do pembrolizumabu w monoterapii, w populacji pacjentów z wybranymi, zaawansowanymi nowotworami litymi, w tym z EC	Rozpoczęcie: 16.09.2021 Zakończenie: 22.02.2027 Liczba uczestników: 610 Sponsor: Merck Sharp & Dohme LLC Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny, nazwa	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04631731 (ICEMELT)	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity (ICEMELT)	<p>Metodyka: badanie kliniczne I i II fazy, z randomizacją, w układzie równoległym, bez zaślepienia</p> <p>Cel: ocena toksyczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (w tym pembrolizumabu) stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu w leczeniu chorych z nowotworami litymi w III lub IV stopniu zaawansowania</p>	<p>Rozpoczęcie: 15.12.2020</p> <p>Zakończenie: 10.12.2025</p> <p>Liczba uczestników: 200</p> <p>Sponsor: <i>Western Sydney Local Health District</i></p> <p>Badanie w toku, opublikowane częściowe wyniki</p>

Ponadto w toku pozostają dwa już opublikowane badania kliniczne, włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych – KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*.

11 Wyniki

W celu identyfikacji najlepszych dostępnych dowodów naukowych pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabu) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne danych klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria. W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 14 publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia, w których przedstawiono wyniki 2 badań klinicznych (eksperymentalnych) bez grupy kontrolnej oraz 5 badań obserwacyjnych. Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, pozwalających na bezpośrednie porównanie pembrolizumabu z wybranym komparatorem (dostarlimab) lub na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne. Od Zleceniodawcy pozyskano niepublikowaną [REDACTED]

Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań wtórnych do niniejszej analizy włączono 7 przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu u chorych z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H: *Aravantinou-Fatorou 2021, Dai 2022, Johnson 2023, Kok 2022, Maiorano 2022, Peng 2022, Tinker 2023*. Wśród badań włączonych przez autorów ocenianych opracowań dwie próby kliniczne spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy: badania KEYNOTE-158 oraz *Bellone 2022*. Wyniki analizowanych przeglądów wskazywały, że pembrolizumab stosowany jako ≥ 2 linia leczenia zaawansowanego raka endometrium stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, zapewniającą wysoką skuteczność leczenia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Zdecydowanie większą korzyść kliniczną ze stosowania pembrolizumabu w monoterapii obserwowano u chorych z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR w porównaniu do chorych z nowotworem bez tej cechy molekularnej. Wyniki wyszukiwania w opublikowanych przeglądach potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej pembrolizumabu w populacji docelowej – u chorych z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR.

Badania kliniczne (eksperymentalne)

Odnaleziono dwa badania kliniczne (eksperymentalne), w których ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu, w monoterapii i odpowiednim schemacie dawkowania,

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

u chorych z rozpoznaniem nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z MSI-H lub dMMR: KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*. Oba badania były prospektywnymi, jednoramiennymi badaniami klinicznymi II fazy, przeprowadzonymi bez zaślepienia (podtyp IID). Badanie KEYNOTE-158 było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem typu „koszykowego” (ang. *basket trial*), w którym pembrolizumab był testowany w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Do analizy własnej włączono publikacje, w których opisano wyniki leczenia subpopulacji pacjentek z MSI-H/dMMR aEC (połączone podgrupy z kohort D i K lub wyłącznie z kohorty K). Próba *Bellone 2022* była niewielkim badaniem pilotażowym, przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku klinicznym w USA, w pojedynczej kohorcie chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC po wcześniejszym leczeniu standardowym. Oba badania otrzymały wysokie oceny w skali NICE dla badań jednoramiennych – KEYNOTE-158 – 7 punktów, *Bellone 2022* – 6 punktów, na 8 możliwych.

Do obu badań kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym (nawrotowym lub przerzutowym, nieuleczalnym) MSI-H/dMMR EC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego, z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST, zachowaną sprawnością (ECOG 0 lub 1) i adekwatną czynnością istotnych narządów. Nie włączano pacjentek z mięsakami ani guzami pochodzenia mezenchymalnego, chorych leczonych uprzednio immunoterapią przeciwnowotworową lub z aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego; możliwość kwalifikacji do badania była także ograniczona w przypadku pacjentek z chorobami autoimmunologicznymi lub innymi stanami wymagającymi konieczności stosowania immunosupresji, jak również chorych z określonymi zakażeniami.

W obu badaniach klinicznych włączonych do przeglądu ocenianą interwencją stanowiło leczenie pembrolizumabem w monoterapii, stosowanym w stałej dawce 200 mg, w dożylnych wlewach, w pierwszym dniu każdego, 3-tygodniowego cyklu. Leczenie pembrolizumabem mogło być kontynuowane do przyjęcia 35 dawek (cykli) terapii (około dwóch lat leczenia), z możliwością otrzymania kolejnego kursu leczenia, lub wystąpienia progresji nowotworu. Leczenie było także przerywane w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, innej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia, ciąży, nieprzestrzegania zaleceń i procedur protokołu badania lub zakończenia leczenia decyzją pacjentki lub badacza.

W poszczególnych analizach z badania KEYNOTE-158 opisano podgrupy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC liczące od 49 do 94 chorych, a w badaniu *Bellone 2022* – 24 pacjentki; łączna populacja przeprowadzonych metaanaliz liczyła 118 pacjentek. Mediana okresu obserwacji w analizie z badania KEYNOTE-158 z najpóźniejszą datą odcięcia wyniosła 54,5 mies., a w badaniu *Bellone 2022* – 25,8 mies.

W obu włączonych badaniach klinicznych oceniono klinicznie istotne punkty końcowe: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo; w badaniu KEYNOTE-158 oceniono także jakość życia związaną ze zdrowiem. W obu omawianych badaniach analizy wyników przeprowadzono zgodnie z otrzymanym leczeniem (ang. *All Subjects as Treated*), w populacjach pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu w ramach badania; w części analiz z badania KEYNOTE-158 analizy skuteczności wykonywano w populacji chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu i zostały włączone do badania ≥ 6 miesięcy lub ≥ 26 tygodni przed datą odcięcia danych.

Skuteczność kliniczna

Mediana **przeżycia całkowitego** w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu KEYNOTE-158 wyniosła, wg najbardziej aktualnej analizy (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), 65,4 miesiąca (95% CI: 29,5; NO), a w badaniu *Bellone 2022* – 40,0 (95% CI: 25,3; NO) miesięcy. Prawdopodobieństwa przeżycia roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na, odpowiednio, 70%, 64%, 59% i 59% w badaniu KEYNOTE-158; w badaniu *Bellone 2022* oceniono prawdopodobieństwo przeżycia roku – 91% oraz 3 lat – 56%.

Mediana **przeżycia bez progresji** w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego w badaniu KEYNOTE-158 wyniosła, wg najbardziej aktualnej analizy (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), 13,1 (95% CI: 4,3; 25,7) miesiąca, a w badaniu *Bellone 2022* – 23,5 (95% CI: 10,7; NO) miesiąca. Prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji nowotworu roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia oszacowano na, odpowiednio, 50%, 41%, 37% oraz 37% w badaniu KEYNOTE-158; w badaniu *Bellone 2022* oceniono prawdopodobieństwo przeżycia roku – 66% oraz 3 lat – 46%. Ponadto, przeprowadzone na podstawie badania KEYNOTE-185 (podgrupa z kohorty K, analiza z datą odcięcia 05.10.2020 r.) porównanie mediany czasu przeżycia do progresji lub wznowy w trakcie poprzedniej linii leczenia systemowego do mediany PFS tej samej grupy pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC podczas leczenia pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K) wskazuje na dłuższe przeżycie bez zdarzenia podczas terapii pembrolizumabem, odpowiednio 13,1 (95% CI: 4,9; 25,7) vs 6,1 (95% CI: 4,9; 8,3) miesiąca, pomimo zastosowania ocenianej terapii w późniejszej linii leczenia.

Odsetek chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, leczonych pembrolizumabem po niepowodzeniu leczenia standardowego, u których uzyskano **obiektywną odpowiedź na leczenie** wg kryteriów RECIST

1.1 wyniósł 50,0% (95% CI: 39,5%; 60,5%) w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i 58,3% (95% CI: 36,6%; 77,9%) w badaniu *Bellone 2022*. Odsetek pacjentek uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie pembrolizumabem oszacowany w metaanalizie badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* (model *fixed*) wynosi 51,7% (95% CI: 42,5%; 60,8%).

Kontrolę choroby, zdefiniowaną jako uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby, jako najlepszej odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem, uzyskano u 68% i 83,3% pacjentek, odpowiednio w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022*. Wynik przeprowadzonej metaanalizy (model *fixed*) wskazuje, że uzyskania kontroli choroby w wyniku zastosowania ocenianego leczenia w analizowanej populacji chorych można spodziewać się u 71,6% (95% CI: 62,9%; 79,5%) pacjentek.

Odpowiedź całkowitą we włączonych do przeglądu badaniach klinicznych odnotowano u, odpowiednio, 16% i 8,3% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022*. Metaanaliza (model *fixed*) wskazuje, że uzyskania CR w wyniku zastosowania ocenianego leczenia we wnioskowanej populacji chorych można spodziewać się u 14,0% (95% CI: 8,1%; 21,1%) pacjentek.

W przypadku pozostałych kategorii **najlepszej odpowiedzi na leczenie** w ocenie wg RECIST 1.1, w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022* u, odpowiednio, 34% i 50% pacjentek odnotowano odpowiedź częściową (metaanaliza, *fixed*: 37,1% [95% CI: 28,4%; 46,1%]), a u 18% i 25% – chorobę stabilną (metaanaliza, *fixed*: 19,1% [95% CI: 12,3%; 26,9%]). Natomiast, odpowiednio, 28% i 16,7% (metaanaliza, *fixed*: 25,1% [95% CI: 17,5%; 33,5%]) pacjentek wykazywało pierwotną oporność na oceniane leczenie (PD jako najlepsza odpowiedź).

U większości pacjentek leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158 – 75% (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020 r.) – obserwowano **zmniejszenie rozmiarów guza**. W tym samym badaniu klinicznym (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 05.10.2020 r.) u 63,1% chorych **guz uległ zmniejszeniu o co najmniej 30%**.

Mediana **czasu trwania odpowiedzi na leczenie**, oszacowana w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), wyniosła 63,2 miesiąca (zakres: 2,9; 63,2). Oszacowane w tej samej analizie prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej rok i 2 lata wyniosło odpowiednio 87% i 71%, a przez co najmniej 3 i 4 lata – 66%.

Mediana **czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie**, oceniona w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 15.10.2021 r.), wynosiła w dostępnych analizach 2,1 miesiąca (zakres: 1,3; 12,7).

Analizy podgrup przeprowadzone w badaniu KEYNOTE-158 wskazywały na porównywalne odsetki odpowiedzi i kontroli choroby w podgrupach wyróżnionych względem liczby wcześniejszych linii leczenia, przy nieco krótszej medianie czasu do uzyskania odpowiedzi i dłuższym czasie trwania odpowiedzi u chorych mniej przeleczonych. Ponadto wysokie odsetki odpowiedzi notowano niezależnie od rasy, natomiast chore w wieku ≥ 65 lat uzyskiwały odpowiedź nieco częściej niż młodsze chore (< 65 lat), niemniej wskaźnik ORR w obu podgrupach, odpowiednio 59,4% i 38,9%, pozostawał w zakresie 95% CI wokół oszacowania dla całej analizowanej subpopulacji. W badaniu *Bellone 2022* stwierdzono dłuższe OS i PFS oraz wyższy ORR i krótszy TTR u chorych z guzem typu „Lynch-like” (z somatycznymi mutacjami genów MMR), w porównaniu z podgrupą chorych z rakiem sporadycznym (z homozygotyczną metylacją promotora genu *MLH1*). Korzyść istotną klinicznie notowano jednak także w podgrupie z rakiem sporadycznym, wyniki wspomnianej analizy podgrup wskazują zatem na uzyskiwanie korzyści klinicznych z leczenia pembrolizumabem u chorych z nowotworami powstałymi w wyniku obu analizowanych mechanizmów, przy szczególnie wysokiej skuteczności tej terapii u pacjentek z guzem typu somatycznymi mutacjami genów MMR (odpowiednio ORR – 100% vs 44%; DCR – 100% vs 78%). Jednocześnie należy mieć na uwadze, że niskie liczebności podgrup porównywanych w badaniu *Bellone 2022*, w szczególności bardzo niska liczba chorych z guzami typu „Lynch-like” (N = 6), istotnie ogranicza wiarygodność omówionych porównań.

W przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohorty K, data odcięcia 05.10.2020 r.) ocenie **zmian w jakości życia** w całej analizowanej populacji pacjentek odnotowano poprawę średniej, ogólnej oceny jakości życia w skali GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 o 6,08 (95% CI: 0,71; 11,46) punktu względem wartości wyjściowej do 9 tygodnia obserwacji. W podgrupach wyodrębnionych na podstawie najlepszej uzyskanej odpowiedzi średnia zmiana w skali GHS/QoL od wartości wyjściowej do 9 tygodnia obserwacji wyniosła 11,67 (95% CI: 5,33; 18,00) punktów, u pacjentek, u których uzyskano CR lub PR; 0,69 (95% CI: -8,46; 9,85) u chorych z StD oraz -2,08 (95% CI: -17,08; 12,91) u pacjentek z PD. W dłuższym okresie obserwacji, obejmującym czas od rozpoczęcia leczenia do 111 tygodnia, w całej analizowanej populacji widoczna była poprawa jakości życia w skali GHS/QoL – we wszystkich punktach czasowych obserwacji, z wyjątkiem 39. tygodnia. Ponadto, w całej analizowanej populacji chorych, po 9 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem stabilizację lub poprawę jakości życia w skali GHS/QoL kwestionariusza EORTC QLQ-C30 uzyskało 64% pacjentek. Poprawę jakości życia o ≥ 10 punktów (tj. o co najmniej dwukrotność minimalnej różnicy istotnej klinicznie) względem wartości wyjściowej

odnotowano w przypadku 29% pacjentek, a u 36% wyniki samooceny pozostawały stabilne. Pogorszenie jakości życia w skali GHS/QoL obserwowano u 11% chorych. W zakresie skal funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30, w całej analizowanej populacji chorych średnie zmiany z 95% CI wskazywały na stabilizację jakości życia pacjentek do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, we wszystkich domenach, a u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie średnie oceny uległy poprawie w domenach funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania emocjonalnego i społecznego. W skalach objawowych i pozostałych pytaniach QLQ-C30, w których zmniejszenie liczby punktów oznacza złagodzenie dolegliwości, w całej analizowanej kohorcie odnotowano poprawę, do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, w zakresie bólu i bezsenności oraz stabilizację wyników w pozostałych domenach. W podgrupie pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie średnie zmiany z 95% CI wskazywały na znaczące złagodzenie zmęczenia, bólu, bezsenności, utraty apetytu i zaparć oraz stabilizację w skalach nudności i wymiotów, duszności, biegunki oraz trudności finansowych. Średni wynik w skali EQ-5D-3L VAS w całej analizowanej populacji uległ poprawie, względem wartości wyjściowej, o średnio 6,00 (95% CI: 2,25; 9,75) punktów do 9 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a następnie wskazywały na dalszą poprawę lub stabilizację względem wartości wyjściowej, do ostatnich dostępnych pomiarów w 111 tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Indeks użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-3L nie uległ, w okresie 9 tygodni, znaczącej zmianie względem wartości wyjściowej (średnia zmiana o 0,04 [95% CI: -0,01; 0,08]) w całej analizowanej kohorcie, zaobserwowano natomiast poprawę jakości życia wyrażonej tym wskaźnikiem w podgrupie pacjentek z obiektywną odpowiedzią na leczenie (średnia zmiana o 0,08 [95% CI: 0,03; 0,13]).

Bezpieczeństwo

Co najmniej jedno **zdarzenie niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAE)**, bez względu na stopień nasilenia, wystąpiło u, odpowiednio, 76% i 83% chorych leczonych w badaniach KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i *Bellone 2022*. Ryzyko wystąpienia TRAE u leczonych pembrolizumabem, oszacowane w metaanalizie wymienionych badań klinicznych (model *fixed*), wynosi 77,4% (95% CI: 69,2%; 84,7%). Do TRAEs najczęściej występujących w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) należały świąd (26%), zmęczenie (20%) i biegunka (17%). W przypadku ponad 10% chorych zgłoszono także bóle stawów (16%), nudności (14%), niedoczynność tarczycy (14%) i wysypkę (12%). Pozostałe często występujące TRAEs, obserwowane w przypadku 5-10% pacjentek, obejmowały zmniejszony apetyt, suchość w ustach, nadczynność tarczycy, bóle mięśni, wysypkę plamisto-grudkową, zwiększoną aktywność AST i wymioty. W badaniu *Bellone 2022* odnotowano ogółem 177 TRAEs, z czego większość stanowiły zdarzenia w stopniu 1 (n = 120) i stopniu 2 (n = 45).

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Najliczniej wystąpiły: biegunka (22 zdarzenia), zmęczenie (12 zdarzeń) i reakcje związane z wlewem (10 zdarzeń), jak również TRAEs zaliczone do kategorii „inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” (14 zdarzeń).

Co najmniej jedno **TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia** wg CTCAE (wersja 4.0) wystąpiło u 14% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) i u 33% chorych w próbie *Bellone 2022*. Znacznie wyższy odsetek zdarzeń tej kategorii w badaniu *Bellone 2022* może wskazywać na różnice w sposobie oceny tego punktu końcowego, w porównaniu z badaniem KEYNOTE-158. Należy przy tym mieć na uwadze, że badanie KEYNOTE-158, z uwagi na wieloośrodkowy i międzynarodowy charakter (38 ośrodków w 15 krajach vs 1 ośrodek w USA) oraz kilkakrotnie większą liczebność analizowanej grupy chorych (94 vs 24) stanowi źródło danych klinicznych o większej wiarygodności. Odsetek pacjentek, u których można spodziewać się wystąpienia TRAE w stopniu 3 lub 4 w związku z terapią pembrolizumabem, oszacowany w metaanalizie (model *random*) wynosi 21,3% (95% CI: 5,5%; 43,1%). W badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) u ≥ 2 pacjentek wystąpiły następujące TRAEs w 3 stopniu nasilenia: hiperglikemia (2%), zmniejszenie liczby limfocytów (2%) oraz zwiększenie aktywności transaminaz (2%); TRAEs w 4 stopniu nasilenia – zapalenie jelit i zmniejszenie liczby neutrofilów – obserwowano u tylko jednej pacjentki (1%). W badaniu *Bellone 2022* obserwowano 11 zdarzeń w 3 stopniu nasilenia, najczęściej biegunkę ($n = 3$, u 13% pacjentek) i hiperglikemię ($n = 3$, u 13% pacjentek); pozostałe TRAEs 3 stopnia stanowiły pojedyncze zdarzenia nadczynności tarczycy, zmęczenia, zwiększonej aktywności ALP, hipokaliemii oraz „innych zaburzeń skóry i tkanki podskórnej” ($n = 1$; u 4% pacjentek każde). W 4 stopniu nasilenia wystąpiło tylko jedno zdarzenie – hiperglikemia ($n = 1$; 4% chorych).

W analizowanych badaniach klinicznych nie odnotowano żadnego **zgonu spowodowanego TRAE** (tj. TRAE w 5. stopniu nasilenia).

Ciężkie TRAE opisano tylko w publikacjach z badania *Bellone 2022*, w którym odnotowano trzy takie zdarzenia (nie podano liczby chorych): dwa przypadki biegunki (oba w 3 stopniu nasilenia) oraz jeden przypadek ciężkiej nadczynności tarczycy.

TRAE prowadzące do przerwania leczenia opisano wyłącznie w publikacjach z badania KEYNOTE-158; w najbardziej aktualnej analizie (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.) zdarzenia takie odnotowano u 9% leczonych.

Co najmniej jedno **zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem**, niezależnie od związku z leczeniem, odnotowano u 30% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 (podgrupa

z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.), a najczęściej raportowanymi imAEs były niedoczynność tarczycy (16%) i nadczynność tarczycy (7%). U 2 chorych (2%) wystąpienie imAE lub reakcji związanej z wlewem spowodowało przerwanie leczenia (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020 r.). Większość AEs zakwalifikowanych do opisywanej kategorii stanowiły zdarzenia 1 lub 2 stopnia nasilenia. Co najmniej jedno imAE lub reakcja związana z wlewem w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiła u 9% chorych (podgrupa z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022 r.). Nie odnotowano żadnego imAE ani reakcji związanej z wlewem w 5 stopniu nasilenia.

Badania obserwacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 5 badań obserwacyjnych, w których całą analizowaną populację lub jej podgrupę stanowiły pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczone pembrolizumabem w monoterapii: *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022* oraz *Toboni 2023*.

Wszystkie badania uwzględnione w analizie miały charakter retrospektywny, badania były wieloośrodkowe (*ECHO*, *Toboni 2023*) lub jednoośrodkowe (*Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *Manning-Geist 2022*). W żadnym z badań nie przedstawiono istotnego dla niniejszej analizy porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem, ekstrahowano dane dla populacji ogólnej badania (*Bernard 2024*, *Toboni 2023*), pojedynczej kohorty (*ECHO* – kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem) lub podgrupy, dla której przedstawiono istotne wyniki (*Bartl 2021* – podgrupa pacjentek z EC, *Manning-Geist 2022* – podgrupa pacjentek leczonych PEMBRO). W związku z tym wszystkie badania sklasyfikowano jako badania opisowe IVA, a ocenę jakości przeprowadzono w skali NICE – poszczególne badania oceniono na od 5 do 7 punktów (na 8 możliwych).

Oceniane badania przeprowadzono na podstawie danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, w większości badań (*Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*) leczenie miało miejsce w USA, wobec czego przyjęto założenie, że na ogół odbywało się zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla chorych z MSI-H/dMMR EC, tj. w leczeniu zaawansowanych nowotworów [w tym raka endometrium] z MSI-H/dMMR z progresją choroby po wcześniejszej linii leczenia. Badanie *Bartl 2021* przeprowadzono na podstawie danych medycznych chorych leczonych w Austrii, u których stosowano pembrolizumab przed zarejestrowaniem leku w ocenianym wskazaniu (jednak autorzy podali informację, że pacjentki włączone do badania otrzymały wcześniejsze leczenie aEC). Wśród chorych włączonych do badania *Bernard 2024*, chemioterapię otrzymało łącznie 43 na 44 pacjentki, mediana wcześniejszych

linii chemioterapii była równa 1 (zakres: 0-4). Podobnie, w badaniu ECHO autorzy podali, że większość pacjentek w pierwszej linii leczenia systemowego aEC otrzymała chemioterapię (94,3%), przede wszystkim chemioterapię opartą na pochodną platyny (91,9%). W pozostałych badaniach nie podano szczegółowych informacji na temat wcześniejszego leczenia stosowanego przez pacjentki, jednak zgodnie z większością wytycznych standardowe leczenie pierwszej linii aEC stanowi chemioterapia oparta na pochodnych platyny, w związku z czym zasadne wydaje się założenie, że zdecydowana większość chorych analizowanych w wymienionych badaniach otrzymała, przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem, chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Liczebność analizowanych populacji (pacjentki z MSI-H/dMMR aEC leczone pembrolizumabem) była zróżnicowana, wynosiła od 9 w badaniu *Bartl 2021* do 972 w badaniu *Toboni 2023*. Mediana wieku chorych w analizowanych kohortach wynosiła 60,0 lat w badaniu ECHO, 61 lat w badaniu *Bernard 2024* oraz 66 lat w badaniu *Toboni 2023*. Większość pacjentek uwzględnionych w analizie miała III/IV stopień zaawansowania klinicznego EC w momencie diagnozy (54,5% w badaniu *Bernard 2024*, 61% w badaniu *Manning-Geist 2022*, 84,8% w badaniu ECHO), a najczęstszym odnotowanym podtypem histologicznym raka endometrium był rak endometrioidny (*Bernard 2024*: 75%, ECHO: 56,5%, *Manning-Geist 2022*: 83,3%, *Toboni 2023*: 57,4%).

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy skuteczności ekstrahowano dane dla populacji ogólnych lub odpowiednich podgrup ocenianych badań (uwzględniano pacjentki z zaawansowanym/nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR leczone pembrolizumabem): populacje ogólne badań *Bernard 2024* (N = 44) i *Toboni 2023* (N = 972), podgrupa pacjentek z rozpoznaniem rakiem endometrium z badania *Bartl 2021* (N = 9), kohorta pacjentek leczonych pembrolizumabem z badanie ECHO (N = 92), podgrupa pacjentek z nawrotowym EC leczonych pembrolizumabem z badania *Manning-Geist 2022* (N = 972).

Ogólna odpowiedź na leczenie. Odsetki chorych z MSI-H/dMMR aEC uzyskujące częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie pembrolizumabem odnotowane w analizowanych badaniach wynosiły od 55,6% w badaniu *Bartl 2021* do 80,4% w badaniu ECHO, wskazując na dobrą skuteczności terapii pembrolizumabem w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie w analizowanej populacji.

Korzyść kliniczna. Odpowiedź na leczenie lub utrzymywanie się stabilnej choroby podczas leczenia pembrolizumabem odnotowano u 66,7% w badaniu *Bartl 2021*, 75% w badaniu *Bernard 2024* oraz

77,8% w badaniu *Manning-Geist 2022*, wskazując na wysoką skuteczność pembrolizumabu w zakresie osiągnięcia kontroli choroby w analizowanej populacji.

Przeżycie bez progresji. Mediana PFS odnotowana u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem wynosiła 7,0 mies. w badaniu *Bartl 2021* i 29,0 mies. w badaniu ECHO, w badaniu *Bernard 2024* nie osiągnięto mediany PFS. Rozbieżność wyników odnotowanych w analizowanych badaniach wynikała najprawdopodobniej z odmiennej charakterystyki chorych włączonych do poszczególnych badań (w badaniu *Bartl 2021* ocenianą nieliczną [N = 9] populację stanowiły pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC intensywnie przeleczone, dla których wyczerpano opcje leczenia standardowego i jedyną możliwością było najlepsze leczenie wspomagające, a w badaniach *Bernard 2024* i ECHO oceniano pacjentki z zaawansowanym EC, wśród których większość otrzymała wcześniej jedną linię leczenia systemowego).

Przeżycie całkowite. Mediany OS odnotowane u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem wynosiły: 7,5 mies. w badaniu *Bartl 2021*, 30,0 mies. w badaniu ECHO, 55 mies. w badaniu *Bernard 2024*, w badaniu *Toboni 2023*, w którym przeprowadzono analizę w podgrupach wyróżnionych w zależności od mechanizmu nieprawidłowości w genie *MLH1* – 41,4 mies. u chorych z hipermetylacją promotora genu *MLH1* i 55,9 mies. u chorych z mutacjami germinacyjnymi lub somatycznymi *MLH1*. Rozbieżność pomiędzy wartościami OS odnotowanymi w poszczególnych badaniach wynikała najprawdopodobniej z różnic w charakterystyce ocenianych kohort (zaawansowanie kliniczne choroby, otrzymane wcześniej leczenie). Większość uzyskanych wyników wskazywała na korzyść kliniczną pembrolizumabu stosowanego u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w zakresie osiągnięcia długiego przeżycia całkowitego.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie. W badaniu *Bernard 2024* odnotowano medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem równą 11,5 miesiąca, u poszczególnych pacjentek obserwowano odpowiedzi trwające od 1 do 61 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Dane pozwalające na ocenę bezpieczeństwa pembrolizumabu w monoterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium z MSI-H/dMMR przedstawiono jedynie w badaniu *Bartl 2021* – podano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. AEs związane z układem immunologicznym odnotowano u 2 chorych (22,2%) – był to jeden przypadek zapalenia wątroby 3 stopnia oraz jeden przypadek zapalenia tarczycy 1 stopnia.

Pembrolizumab versus dostarlimab – porównanie pośrednie

Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w monoterapii do wybranego komparatora, tj. dostarlimabu w docelowej populacji chorych. Zleceniodawca raportu HTA udostępnił niepublikowaną [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Odsetki pacjentek, u których wystąpiły TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia również były porównywalne – odpowiednio 14% vs 18% u leczonych pembrolizumabem i dostarlimabem. W żadnym z badań nie odnotowano TRAEs prowadzących do zgonu. Wynik analizy statystycznej, przeprowadzonej bez dopasowania, jest spójny z wnioskiem o porównywalności ryzyka wystąpienia TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupach PEMBRO i DOSTAR: RR = 0,78 (95% CI: 0,43; 1,44), p = 0,4333.

Ryzyko wystąpienia TRAE prowadzącego do przerwania leczenia było u chorych leczonych DOSTAR i PEMBRO takie samo (porównanie pośrednie bez dopasowania): 8,5% vs 8,5%; RR = 1,00 (95% CI: 0,43; 2,33), p = 0,9970.

Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej

W tabeli poniżej podsumowano najważniejsze wyniki oceny efektywności klinicznej pembrolizumabu w porównaniu z dostarlimabem – uzyskane w [REDACTED] lub bez dopasowania (porównanie „naiwne”). Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radioterapii, skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w monoterapii jest porównywalne do efektywności klinicznej obecnie refundowanej terapii dostarlimabem w monoterapii.

Tabela 62. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – pembrolizumab *versus* dostarlimab.

Punkt końcowy	Źródło	Mediana (95% CI) [mies.] lub %		PEMBRO vs DOSTAR
		PEMBRO	DOSTAR	
Skuteczność				
OS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ORR	Porównanie pośrednie bez dopasowania (analiza własna)	50,0%	45,5%	RR = 1,10 (0,84; 1,44), p = 0,4896
Bezpieczeństwo – TRAEs				
Ogółem		75,5%	70,6%	RR = 1,07 (0,92; 1,25), p = 0,3888

Punkt końcowy	Źródło	Mediana (95% CI) [mies.] lub %		PEMBRO vs DOSTAR
		PEMBRO	DOSTAR	
W 3-4 st. nasilenia	Porównanie pośrednie bez dopasowania (analiza własna)	13,8%	17,6%	RR = 0,78 (0,43; 1,44), p = 0,4333
Prowadzące do przerwania leczenia		8,5%	8,5%	RR = 1,00 (0,43; 2,33), p = 0,9970

W kolejnej tabeli zestawiono najważniejsze wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych, oceniających pembrolizumab bez porównania z grupą kontrolną – jednoramiennych badań eksperymentalnych oraz ich metaanalizy (jeśli jej przeprowadzenie było możliwe). Dostępne badania kliniczne wykazują dużą spójność wyników i wskazują na wysokie odsetki obiektywnych odpowiedzi, prowadzące do długotrwałego przeżycia, wolnego od progresji choroby, jak i całkowitego, uzyskiwane w wyniku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii w populacji pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z MSI-H lub dMMR), u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego ani radioterapii.

Tabela 63. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – ocena pembrolizumabu w badaniach klinicznych bez grup kontrolnych

Punkt końcowy	Źródło	mediana (95% CI) [mies.]	% (95% CI)^
Skuteczność			
OS	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	65,4 (29,5; NO)	1 rok: 70% 2 lata: 64% 3 lata: 59% 4 lata: 59%
	Bellone 2022	40,0 (25,3; NO)	1 rok: 91% 3 lata: 56%
PFS	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)	13,1 (4,3; 25,7)	1 rok: 50% 2 lata: 41% 3 lata: 37% 4 lata: 37%
	Bellone 2022	23,5 (10,7; NO)	1 rok: 66% 3 lata: 46%
ORR	KEYNOTE-158 (O'Malley 2022c)		50,0% (39,5%; 60,5%)
	Bellone 2022		58,3% (36,6%; 77,9%)
	Metaanaliza (fixed)		51,7% (42,5%; 60,8%)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Punkt końcowy	Źródło	mediana (95% CI) [mies.]	% (95% CI [^])
Bezpieczeństwo – TRAEs			
Ogółem	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		76%
	<i>Bellone 2022</i>		83%
	Metaanaliza (<i>fixed</i>)		77,4% (69,2%; 84,7%)
W 3-4 st. nasilenia	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		14%
	<i>Bellone 2022</i>		33%
	Metaanaliza (<i>random</i>)		21,3% (5,5%; 43,1%)
Prowadzące do przerwania leczenia	KEYNOTE-158 (<i>O'Malley 2022c</i>)		8,5%

[^] 95% CI podano, jeśli był dostępny w publikacji źródłowej lub możliwy do oszacowania

12 Dyskusja

Rak endometrium to najczęstszy nowotwór złośliwy żeńskiego narządu rodowego oraz trzeci pod względem częstości nowotwór złośliwy występujący u kobiet w Polsce (wg danych za 2020 r.) (*PTOK 2013, KRN 2020*). Z uwagi na częste występowanie nieprawidłowego krwawienia z dróg rodnych już na początkowych etapach choroby, w większości przypadków rak endometrium rozpoznawany jest we wczesnym stopniu zaawansowania (*PTOK 2013*). Ponadto, obserwuje się występowanie upławów oraz ropniaków macicy, a w wyniku nadmiernej utraty krwi może rozwinąć się niedokrwistość, prowadząca do zmęczenia, osłabienia, bólów głowy, nieregularnego bicia serca, zawrotów głowy czy duszności. W zaawansowanym stadium choroby mogą dołączyć się niespecyficzne objawy z przewodu pokarmowego, bóle i wzdęcia brzucha, a także dolegliwości bólowe miednicy (*Biete 2017, Morice 2016*). Obserwowane u pacjentek z rakiem endometrium ból, zmęczenie, lęk, stres i depresja wpływają na obniżenie jakości życia (*Aaronson 2014*). Zarówno obraz kliniczny, jak i rokowanie zależą w dużej mierze od stopnia zaawansowania klinicznego raka endometrium. Wczesne stadium choroby związane jest z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym, jednak w przypadku choroby zaawansowanej 5-letnie przeżycie ogólne wynosi tylko odpowiednio 17% i 15% dla stadium IVA i IVB (*Green 2020*). Ostateczne rozpoznanie raka endometrium stawiane jest na podstawie badania patomorfologicznego materiału uzyskanego w trakcie biopsji błony śluzowej trzonu macicy (*PTOK 2013*). Już na tym etapie zalecane jest przeprowadzenie oceny molekularnej nowotworu (jeśli to niemożliwe – najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym). W wyniku analizy molekularnej guz klasyfikowany jest jako jeden z 4 podtypów: POLE, dMMR/MSI-H, TP53-mutated, TP53wt-NSMP, które różnią się między sobą rokowaniem, immunogennością oraz zalecanym postępowaniem terapeutycznym (*PTGO 2023*) (*APD Keytruda 2024*).

Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów to proces, który odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stabilności genomu poprzez korygowanie błędów zaistniałych przy replikacji i rekombinacji genów, powodujących powstawanie niesparowanych zasad. Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) wiąże się z niestabilnością całego genomu i postępującą akumulacją mutacji, zwłaszcza regionów prostych, powtarzalnych sekwencji DNA definiowanych jako mikrosatelity, co skutkuje niestabilnością mikrosatelitarną (*Kavun 2023, Lorenzi 2020*) i prowadzi do zjawiska hipermutacji (10-100 mut/Mb) (*Wilczyński 2023*). Szacuje się, że niestabilność mikrosatelitarna w raku endometrium wynikająca ze sporadycznych mutacji lub wyciszenia epigenetycznego występuje w około 15–20% przypadków raka endometrium, podczas gdy mutacje linii zarodkowej stanowią około 5% nowotworów endometrium (*Kurnit 2019*). Ogółem, około 25-31% pacjentek z rakiem endometrium charakteryzuje się MSI-H/dMMR (*O'Malley 2022*). Na tle innych podtypów molekularnych raka endometrium

rokowanie w przypadku nowotworu z MSI-H/dMMR określa się zwykle jako pośrednie, pomiędzy nowotworami POLE mut (rokowanie korzystne) i nowotworami TP53-mutated (rokowanie niekorzystne) (ESGO/ESTRO/ESP 2021) (APD Keytruda 2024).

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej, u pacjentek z rakiem endometrium w I/II stopniu wg FIGO oraz z chorobą zaawansowaną miejscową (FIGO IIIA/IIIB/IIIC/IVA) postępowaniem z wyboru jest leczenie operacyjne polegające na całkowitym prostym wycięciu macicy z jajowodami i jajnikami ± radioterapia. U chorych z rakiem endometrium zaawansowanym miejscowo z chorobą resztkową po leczeniu operacyjnym (FIGO IIIA/IIIB/IIIC/IVA), w chorobie przerzutowej (FIGO IVB) lub w nawrocie choroby metodą z wyboru jest leczenie systemowe ± radioterapia. W pierwszej linii leczenia pacjentek z zaawansowanym/rozszanym lub nawrotowym EC zalecane jest stosowanie chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny (rak endometroidny typu *high-grade*, raki nieendometroidne), w podgrupie chorych z HER2-dodatnim rakiem surowiczym dodawany jest trastuzumab. Hormonoterapia jest stosowana u pacjentek z rakiem endometroidnym typu *low-grade* z ekspresją ER/PR. W drugiej linii leczenia systemowego raka endometrium wykazano przewagę immunoterapii nad chemioterapią, w związku z czym stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do nawrotu mięsakeraka oraz sytuacji ograniczonej dostępności immunoterapii. W grupie chorych z prawidłowym mechanizmem naprawy nie-sparowanych zasad – pMMR, leczeniem z wyboru jest skojarzenie inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem. Pacjentki z dMMR/ MSI-H mogą być leczone inhibitorami PD-1 w monoterapii (pembrolizumab, dostarlimab) lub skojarzeniem inhibitora PD-1 (pembrolizumab) z lenwatinibem, jednak ze względu na wysoki odsetek chorych kończących leczenie przedwcześnie, obserwowany w terapii skojarzonej, monoterapia inhibitorami PD-1 jest opcją preferowaną w tej grupie chorych. Również inne, w tym – międzynarodowe, wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie monoterapii pembrolizumabem lub dostarlimabem w drugiej linii leczenia systemowego pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC (NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022). Ponadto w tej grupie chorych nieco rzadziej rekomenduje się inne ICI w monoterapii – awelumab (NCCN 1.2024) lub niwolumab (NCCN 1.2024) lub skojarzenie pembrolizumab + lenwatinib (PTGO 2023) (APD Keytruda 2024).

Aktualnie w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu raka endometrium objęte są: chemioterapia (w tym m.in. karboplatyna, cisplatyna, doksorubicyna i paklitaksel) oraz hormonoterapia. Jednak zastosowanie hormonoterapii może być rozważane tylko w nielicznych przypadkach choroby zaawansowanej lub nawrotowej (PTOK 2013, PTGO 2017), również skuteczność chemioterapii stosowanej w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego lub nawrotowego EC jest znacznie ograniczona –

wskaźniki odpowiedzi na leczenie chemioterapią stosowaną w drugiej linii leczenia aEC wynoszą od 7% do 14%, a mediana całkowitego przeżycia nie przekracza 12 miesięcy (*Dizon 2009, Fracasso 2006, Garcia 2008, Miller 2002, Muggia 2002*). W terapii pacjentek z potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym (stadium \geq IIIB) z dMMR)/MSI-H EC, o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, po wystąpieniu progresji zaawansowanego lub nawrotowego EC w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę refundacją został już objęty jeden inhibitor PD-1 – dostarlimab, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)” (załącznik B.148. do MZ 11/12/2023) (*MZ 11/12/2023*). Wśród leków objętych finansowaniem ze środków publicznych, jedynie dostarlimab jest dedykowany dla populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego – chorych z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H/dMMR, po niepowodzeniu leczenia z udziałem pochodnej platyny oraz stanowi dla tych chorych skuteczną opcję leczenia, powszechnie zalecaną w wytycznych praktyki klinicznej – równorzędnie z pembrolizumabem, wobec czego te dwie immunoterapie stanowią swoje alternatywy (*APD Keytruda 2024*).

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem 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. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia więc 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 mikrośrodowisku guza (*APD Keytruda 2024*).

Prezentowana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w monoterapii, dawkowanego zgodnie z ChPL, w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H/dMMR, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych przedstawionymi w AWA opracowanej dla leku Jemperli immunoterapie celowane na MSI-H/dMMR przy dobrej dostępności do leczenia nimi zastępują zarówno chemioterapię jak i hormonoterapię, stosowane w tej grupie chorych przed upowszechnieniem się badań molekularnych (*AOTMiT AWA 134/2022*). Polskie wytyczne wskazują, że klasyfikację molekularną należy przeprowadzić na etapie rozpoznawania raka endometrium, a jeśli to niemożliwe najpóźniej na etapie podejmowania decyzji o leczeniu uzupełniającym, w związku z czym u pacjentek stanowiących populację docelową dla leku Keytruda (tj. z progresją po wcześniejszym leczeniu) oznaczenie dMMR/MSI-H powinny być już wykonane. W sytuacji wykrycia MSI-H/dMMR

u pacjentek stosowana będzie immunoterapia, a przy braku tych cech molekularnych chemioterapia lub hormonoterapia. W związku z tym należy przyjąć, że właściwy komparator dla pembrolizumabu stanowi refundowany oraz rekomendowany we wnioskowanym wskazaniu immunoterapeutyk – dostarlimab (*APD Keytruda 2024*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwa jednoramienne badania kliniczne oraz pięć badań obserwacyjnych. Nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, pozwalających na bezpośrednie porównanie pembrolizumabu z wybranym komparatorem (dostarlimab) w populacji docelowej lub porównanie pośrednie przez wspólne ramię referencyjne. W drodze konsultacji ze Zleceniodawcą ustalono, że dysponuje on niepublikowaną [REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA] którą udostępniono na potrzeby niniejszej analizy klinicznej. Ponadto, do niniejszej analizy włączono 7 przeglądów systematycznych, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym.

Do analizy klinicznej włączono dwa badania kliniczne (eksperymentalne), w których ocenie poddano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania wnioskowanej terapii pembrolizumabem: KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*. Oba badania były prospektywnymi, jednoramiennymi badaniami klinicznymi II fazy. Badanie KEYNOTE-158 było międzynarodowym, wieloośrodkowym i wielokohortowym badaniem typu „koszykowego” (ang. *basket trial*), w którym pembrolizumab był testowany w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Dane pochodzące z podgrupy chorych z rozpoznaniem zaawansowanego MSI-H/dMMR EC z badania KEYNOTE-158 stanowiły podstawę rejestracji produktu leczniczego Keytruda w analizowanym wskazaniu w Unii Europejskiej i USA. Badanie *Bellone 2022* było mniejszym, przeprowadzonym w pojedynczym ośrodku w USA, badaniem pilotażowym. Z tego względu za bardziej precyzyjne i wiarygodne, w przypadku rozbieżności w oszacowaniach pomiędzy tymi badaniami, należy uznać wyniki badania KEYNOTE-158 – niemniej wyniki wspomnianych badań były na ogół spójne. W celu uzyskania bardziej precyzyjnych oszacowań, opartych na większej populacji chorych, dla części punktów końcowych przeprowadzono metaanalizy wyników wspomnianych badań.

W obu badaniach klinicznych pembrolizumab indukował wysokie odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie wg RECIST (wersja 1.1), odpowiednio 50,0% i 58,3% w badaniach KEYNOTE-158 [podawane dalej wyniki pochodzą z najbardziej aktualnej analizy dostępnej dla danego punktu końcowego] i *Bellone 2022* (51,7% w metaanalizie), a kontrolę choroby, dzięki uzyskaniu co najmniej stabilizacji nowotworu, uzyskano u 68% i 83,3% chorych (71,6% w metaanalizie). U 16% i 8,3% chorych leczonych

w badaniach KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* (14,0% w metaanalizie), obserwowano odpowiedzi całkowite. U chorych, które uzyskały obiektywną odpowiedź na pembrolizumab, remisja nowotworu utrzymywała się bardzo długo – mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie, oszacowana w badaniu KEYNOTE-158, wynosiła ponad 5 lat (63,2 miesiąca).

Wysokie prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pembrolizumabem oraz duża trwałość uzyskiwanych odpowiedzi, przełożyły się na długotrwałe przeżycie całkowite w całej leczonej populacji chorych. Mediana OS wyniosła 65,4 miesiąca w badaniu KEYNOTE-158 oraz 40,0 miesięcy w badaniu *Bellone 2022* – co oznacza, że pacjentki z przerzutowym EC lub nieuleczalną wznową tego nowotworu, po niepowodzeniu standardowego leczenia systemowego (w większości przypadków opartego na pochodnej platyny), przeżywały jeszcze przeciętnie ponad 3–5 lat od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem. Dane z obu badań wskazują, że w analizowanej populacji chorych leczenie pembrolizumabem pozwoli na przeżycie 3 lat ponad połowie pacjentek – odpowiednio 59% i 56% wg badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*; co więcej w badaniu KEYNOTE-158 obserwowano stabilizację przeżywalności całkowitej po upływie 3. roku od rozpoczęcia leczenia – odsetek chorych przeżywających 4 lata również oszacowano na 59%. Mediany przeżycia bez progresji wyniosły, w cytowanych badaniach klinicznych, 13,1 i 23,5 miesiąca, przy odsetku chorych przeżywających bez progresji 3 lata, odpowiednio, 37% i 46%; w przypadku PFS dane z badania KEYNOTE-158 również wskazują na stabilizację po 3. roku od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem – odsetek chorych przeżywających bez zdarzenia 4 lata oszacowano na 37%. Wyniki dostępnej w dokumentacji rejestracyjnej analizy porównującej wyniki leczenia pembrolizumabem do skuteczności poprzedzającej linii leczenia (PFS vs TTP), przeprowadzonego u tych samych pacjentek, wskazywały ponadto na dłuższe przeżycie bez zdarzenia podczas terapii pembrolizumabem, odpowiednio 13,1 vs 6,1 miesiąca, pomimo zastosowania ocenianej terapii w późniejszej linii leczenia.

W przeprowadzonych w badaniu KEYNOTE-158 analizach podgrup stwierdzono uzyskiwanie klinicznie istotnej korzyści, w postaci wysokich odsetków obiektywnych odpowiedzi, w podgrupach chorych zróżnicowanych pod względem wieku, rasy i liczby wcześniejszych linii leczenia. Z kolei w badaniu *Bellone 2022* obserwowano wybitnie wysoką skuteczność pembrolizumabu w podgrupie pacjentek z guzami typu „Lynch-like” (tj. z somatycznymi mutacjami genów MMR) – ORR wynoszące 100% oraz 100% PFS i OS po 1. i 3. latach od rozpoczęcia leczenia. Wyniki te, z uwagi na małą liczebność całej próby analizowanej w badaniu *Bellone 2022* (N = 24), jak i wspomnianej podgrupy (N = 6), mają obecnie charakter wyłącznie eksploracyjny.

Korzyść kliniczna uzyskiwana przez pacjentki z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, które po niepowodzeniu standardowego leczenia systemowego otrzymywały pembrolizumab obejmowała również poprawę lub stabilizację jakości życia związanej ze zdrowiem. Poprawę średniej oceny w ogólnej skali jakości życia kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL) obserwowano zarówno u chorych, które uzyskały odpowiedź na leczenie, jak i w całej leczonej populacji, a wielkości obserwowanych zmian w obu przypadkach spełniały kryteria istotności klinicznej (*Salehi 2018, Hong 2013; patrz również: APD Keytruda 2024*). Obiektywna odpowiedź na leczenie pembrolizumabem związana była ponadto z wyraźną poprawą średnich ocen w większości skal funkcjonalnych, objawowych i odrębnych pytań dotyczących dolegliwości związanych z chorobą i działaniami niepożądanymi leczenia, a ograniczenie bólu i bezsenności odnotowano także w całej leczonej populacji. Analogiczne wyniki uzyskano w kwestionariuszu EQ-5D-3L – poprawa średnich wyników samooceny stanu zdrowia w skali VAS była widoczna u chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie, jak i w całej populacji badania, ponadto u pacjentek z odpowiedzią na leczenie poprawie uległ wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (EQ-5D-3L Index). Zmiany odnotowane w podgrupie z odpowiedzią na leczenie przekraczały minimalną różnicę istotną klinicznie (*Pickard 2010; patrz również: APD Keytruda 2024*).

Notowane w badaniach klinicznych u chorych z MSI-H/dMMR aEC zdarzenia niepożądane były możliwe do opanowania, a obserwowany profil bezpieczeństwa pembrolizumabu – akceptowalny i spójny z wynikami wcześniejszych badań, w innych populacjach z chorych z zaawansowanymi nowotworami. Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs) odnotowano u 76% i 83% chorych (77,4% w metaanalizie), odpowiednio w badaniach KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*, ale miały one w większości nasilenie łagodne lub umiarkowane. Do najczęściej obserwowanych TRAEs należały zmęczenie, biegunka i świąd. TRAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiły u, odpowiednio, 14% i 33% pacjentek (21,3% w metaanalizie) i nie odnotowano żadnych zgonów w wyniku TRAE. U 9% pacjentek w badaniu KEYNOTE-158 wystąpienie TRAE doprowadziło do przerwania leczenia. Ponadto u 30% pacjentek leczonych w badaniu KEYNOTE-158 zaobserwowano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem, w większości 1. lub 2. stopnia nasilenia; najczęściej niedoczynność (16%) lub nadczynność (7%) tarczycy. Nie odnotowano żadnego zgonu w wyniku imAE.

Wyniki 5 badań obserwacyjnych pozwoliły na poszerzenie informacji na temat skuteczności pembrolizumabu w populacji docelowej o dane uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Większość badań włączonych do analizy (*Bernard 2024, ECHO, Manning-Geist 2022, Toboni 2023*) prowadzono w oparciu o dane pacjentek leczonych pembrolizumabem w USA, zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi leku. Jedynie w badaniu *Bartl 2021* analizowano pacjentki leczone poza USA

(oceniało chore leczone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Austrii, u których dopuszczono leczenie pembrolizumabem w analizowanym wskazaniu przed zakończeniem procedury rejestracyjnej w Unii Europejskiej). W większości badań nie podano informacji na temat leczenia stosowanego wcześniej przez chore, jednak w związku z faktem, że chemioterapia oparta na pochodnych platyny stanowił standardowe postępowanie stosowane w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka endometrium, uzasadnione jest założenie, że duża część pacjentek włączonych do ocenianych badań otrzymała takie leczenie na wcześniejszym etapie choroby. W analizowanych badaniach obserwacyjnych odnotowano wysokie odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie pembrolizumabem, a zaobserwowane wyniki były podobne do tych odnotowanych we włączonych do analizy badaniach klinicznych. Dodatkowo, wyniki badań *Bernard 2024*, *ECHO* i *Toboni 2023* wskazywały na korzyść kliniczną ze stosowania pembrolizumabu u chorych z MSI-H/dMMR aEC – pacjentki osiągały stosunkowo długi czas przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego. W interpretacji wyników badań obserwacyjnych włączonych do analizy trzeba uwzględnić ograniczenia wynikające z ich metodyki oraz braku szczegółowych informacji na temat charakterystyki analizowanych kohort pacjentek, niemniej jednak można stwierdzić, że odnotowane wyniki, uzupełniające wyniki badań klinicznych, stanowią dalsze potwierdzenie skuteczności pembrolizumabu w populacji docelowej, rozszerzając dostępne dowody o dane uzyskane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Brak badań z randomizacją lub bez randomizacji – z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję do refundowanego komparatora, stanowi istotne ograniczenie prezentowanej analizy klinicznej w zakresie porównania z dostarlimabem. Dzięki dostępności indywidualnych danych pacjentek leczonych pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-158 dla podmiotu odpowiedzialnego dostępne było jednak [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Ze-

stawione uzupełniająco w analizie własnej (bez dopasowania grup) odsetki chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie, również były porównywalne pomiędzy chorymi leczonymi pembrolizumabem i dostarlimabem, podobnie jak ryzyko wystąpienia TRAEs i poważnych TRAEs. Należy mieć również na uwadze, że pembrolizumab i dostarlimab są lekami – przeciwciałami monoklonalnymi – o tym samym mechanizmie działania, polegającym na hamowaniu odpowiedzi immunologicznej związanej ze szlakiem PD-1, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1 (*ChPL*

Jemperli 2023, ChPL Keytruda 2023), a obie terapie są powszechnie zalecane, jak opcje równorzędne, w aktualnych wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych w dziedzinie onkologii, zarówno polskich (Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej), jak i tych o zasięgu międzynarodowym (NCCN i ESMO; patrz: *APD Keytruda 2024*).

Populację docelową niniejszej analizy stanowią chore z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H/dMMR, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny. Ta grupa chorych charakteryzuje się dużym nasileniem objawów chorobowych oraz złym rokowaniem, a ich głównym oczekiwaniem jest umożliwienie dostępu do leczenia wydłużającego czas przeżycia oraz poprawiającego jego jakość (*AOTMiT AWA 134/2022*). Największą szansą na osiągnięcie korzyści klinicznej jest dla nich immunoterapia, co zostało wykazane w badaniach klinicznych oraz znalazło odzwierciedlenie w wytycznych polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych, w których jako druga linia leczenia zaawansowanego/nawrotowego EC z MSI-H/dMMR rekomendowane są przede wszystkim pembrolizumab oraz dostarlimab, a rzadziej także inne inhibitory punktów kontrolnych (*PTGO 2023, NCCN 1.2024, SITC 2023, ESMO 2022, ESGO/ESTRO/ESP 2021, SEOM/GEICO 2022, BGCS 2022*). W Polsce dla tej grupy pacjentek finansowany jest obecnie tylko jeden inhibitor punktów kontrolnych układu odpornościowego – dostarlimab. Rozszerzenie dostępu o pembrolizumab, lek dłużej i szerzej stosowany (w większej liczbie wskazań) od dostarlimabu i pozwalający na uzyskanie takich samych wyników zdrowotnych, pozwoli na zwiększenie dostępności immunoterapii dla przedmiotowej grupy chorych, a jednocześnie, dzięki wprowadzeniu konkurencyjnego produktu lekowego, pozwoli na zmniejszenie kosztów refundacji immunoterapii dla płatnika publicznego.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

Ograniczenia dotyczące jakości i ilości dostępnych danych:

- Nie zidentyfikowano żadnych badań klinicznych z grupą kontrolną, oceniających wnioskowaną terapię pembrolizumabem w docelowej populacji pacjentek. Dostępne dowody naukowe obejmują dwa jednoramienne badania kliniczne (eksperymentalne) i pięć badań obserwacyjnych bez grup kontrolnych. Niemniej dostępne było [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]. Dla części wyników możliwe było także przeprowadzenie metaanalizy badań klinicznych oceniających pembrolizumab, co zwiększyło precyzję oszacowań oczekiwanych korzyści klinicznych i ryzyka zdarzeń niepożądanych. Należy mieć na uwadze, że wyniki badania jednoramiennego KEYNOTE-158 zostały uznane za wystarczająco wiarygodne do rejestracji terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu w wielu regionach świata, między innymi przez Europejską Agencję Leków (*EPAR Keytruda 2022*), a aktualnie refundowany w docelowej populacji chorych dostarlimab, również nieposiadający badań z grupą kontrolną, uzyskał pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (*AOTMIT ZLC 134/2022*).

Ograniczenia wiarygodności zewnętrznej:

- Do obu badań włączano pacjentki po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia standardowego, przy czym w programie doprecyzowano konieczność wystąpienia progresji aEC w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę, natomiast kryteria włączenia do badań klinicznych sformułowano nieco bardziej ogólnie, jako progresję po wcześniejszym leczeniu standardowym. Niemniej dwulekowa chemioterapia z udziałem pochodnych platyny uznawana jest w analizowanej populacji chorych za leczenie standardowe I linii (por. *APD Keytruda 2024*), w związku z czym wszystkie lub prawie wszystkie pacjentki we włączonych badaniach spełniały omawiane kryterium programu (100% populacji badania *Bellone 2022* oraz >90% analizowanej podgrupy chorych z MSI-H/dMMR aEC w badaniu KEYNOTE-158 otrzymało wcześniejszą CTH z udziałem pochodnej platyny).
- We wnioskowanym programie lekowym przewidziano możliwość stosowania obu zarejestrowanych w docelowym wskazaniu schematów dawkowania pembrolizumabu – 200 mg

co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. W obu odnalezionych próbach klinicznych stosowano (u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC) tylko pierwszy z wymienionych schematów. Analiza kliniczna obejmowała także cztery badania obserwacyjne, przeprowadzone w USA (ECHO, *Bernard 2024*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*) – u włączonych do tych badań pacjentek, leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, mogły być stosowane, zgodnie z rejestracją FDA, oba wnioskowane schematy dawkowania pembrolizumabu (jakkolwiek w publikacjach nie podano szczegółowych informacji na ten temat).

Ograniczenia przeprowadzonych metaanaliz (metaanalizy badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022*):

- Z uwagi na różnice w prezentacji danych możliwość porównania wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych w próbach KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* była ograniczona, niemniej bardzo zbliżone kryteria włączenia i wykluczenia tych badań wskazują, że oceniane w nich populacje chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC były tożsame.
- Odsetek chorych, u których wystąpiły TRAE 3 lub 4 stopnia, był znacznie wyższy w badaniu *Bellone 2022*, niż w badaniu KEYNOTE-158 (przy ostatniej dacie odcięcia; *O'Malley 2022c*), odpowiednio 33% vs 14%, co wskazuje na możliwe różnice sposobie oceny tego punktu końcowego pomiędzy badaniami. Należy przy tym mieć na uwadze, że badanie KEYNOTE-158, z uwagi na wielośrodkowy i międzynarodowy charakter (38 ośrodków w 15 krajach vs 1 ośrodek w USA) oraz kilkakrotnie większą liczebność analizowanej grupy chorych (94 vs 24) stanowi źródło danych klinicznych o większej wiarygodności. Z uwagi na potwierdzoną statystycznie heterogeniczność metaanalizę tego punktu końcowego wykonano w modelu *random*.
- Nie było możliwe przeprowadzenie metaanaliz proporcji chorych przeżywających, ogółem lub bez progresji, określony czas (brak oszacowań 95% CI dla podanych w publikacjach estymatorów Kaplana-Meiera). Przeprowadzono jednak metaanalizy innych, istotnych klinicznie punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa: ORR, DCR, BOR w postaci CR, PR, StD i PD oraz TRAE i TRAE w 3 lub 4 stopniu nasilenia (w badaniach nie odnotowano żadnych TRAE w 5 stopniu nasilenia).

Ograniczenia [REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badań klinicznych (eksperymentalnych):

- Oba badania kliniczne oceniające wnioskowaną terapię zostały przeprowadzone w schemacie jednoramiennym – bez grup kontrolnych i zaślepienia (*open-label*). Pomimo tych ograniczeń wyniki badania jednoramiennego KEYNOTE-158 zostały uznane za wystarczająco wiarygodne do rejestracji terapii pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu w wielu regionach świata, między innymi przez Europejską Agencję Leków (*EPAR Keytruda 2022*), a aktualnie

refundowany w docelowej populacji chorych dostarlimab, również nieposiadający badań z grupą kontrolną, uzyskał pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych w Polsce (AOTMIT ZLC 134/2022).

- Próba kliniczna KEYNOTE-158 została przeprowadzona w schemacie „badania koszykowego” (ang. *basket trial*) – pembrolizumab był oceniany w szerokiej populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanymi, nieuleczalnymi guzami litymi, po wcześniejszym leczeniu standardowym. Kwalifikację prowadzono do 13 równoległych kohort, na podstawie typu i umiejscowienia guza (kohorty A–J) lub obecności określonego biomarkera (kohorty K–M). Nie zaplanowano odrębnej kohorty chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – chore z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC mogły być kwalifikowane do kohort D (EC, z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego), K (guzy lite MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego) i L (guzy lite MSI-H/dMMR u chorych pochodzenia chińskiego, z Chin kontynentalnych), w których stanowiły podgrupy. W dostępnych pracach opisano wyniki leczenia w podgrupie MSI-H/dMMR aEC kohorty K oraz w połączonych podgrupach kohort D i K – podgrupy te zostały wyodrębnione *post hoc*.
- Opublikowane dotychczas wyniki badań KEYNOTE-158 i *Bellone 2022* nie są ostateczne – obserwacja pacjentek w obu omawianych badaniach klinicznych jest nadal kontynuowana. Niemniej rekrutacja do badania *Bellone 2022* została już zakończona, a wyniki dostępnych analiz z badania KEYNOTE-158, przeprowadzone przy czterech datach odcięcia danych i dla różnie zdefiniowanych, analizowanych populacji, wykazują się dużą spójnością i stabilnością wyników; ponadto rekrutacja do kohorty K już osiągnęła założoną protokołem liczbę 350 chorych z różnymi guzami MSI-H (N = 351 w analizie przy dacie odcięcia 05.10.2020 r.; *EPAR Keytruda 2022*). Ostatnia analiza z większego badania KEYNOTE-158 została przeprowadzona po medianie 4,5 roku, a analiza z badania *Bellone 2022* – po medianie 2,2 lat od rozpoczęcia leczenia. Przy tak długotrwałych okresach obserwacji ryzyko zmiany wniosków w kolejnych analizach wyników jest znikome (co potwierdzają pozytywne decyzje rejestracyjne EMA i FDA dla produktu leczniczego Keytruda w analizowanym wskazaniu).
- Liczebność odnalezionych prób klinicznych była niewielka do umiarkowanej, co jednak odpowiada stosunkowo niewielkiej liczebności docelowej populacji wnioskowanego programu lekowego – program adresowany jest do pacjentek z guzem charakteryzującym się występowaniem określonego biomarkera (około 25-31% raków endometrium, za: *APD Keytruda 2024*), w stadium nieuleczalnym, kwalifikujących się do podjęcia kolejnej linii aktywnego leczenia po niepowodzeniu standardowej chemioterapii, stanowią więc dość wąską, wyselekcjonowaną podgrupę chorych z EC.

- W badaniu KEYNOTE-158 przeprowadzono wielokrotną ocenę najważniejszych punktów końcowych (przy kolejnych datach odcięcia danych, z uwzględnieniem dodatkowych pacjentek w każdej z kolejnych aktualizacji), co było zgodne z założeniami protokołu badania, niemniej niesie pewne ryzyko przeszacowania skuteczności, z uwagi na arbitralny wybór dat odcięcia danych do analizy.
- Badanie *Bellone 2022* było badaniem pilotażowym, przeprowadzonym w bardzo małej kohorcie pacjentek (N = 24), co ogranicza wiarygodność wyników tego badania, w szczególności w odniesieniu do analizy podgrup (analizowana w tej pracy podgrupa chorych z guzami typu „Lynch-like” liczyła tylko 6 pacjentek).
- W publikacjach z badania KEYNOTE-158 nie podano informacji o ciężkich zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w populacji MSI-H/dMMR aEC (takie dane były publikowane w szerszej populacji chorych z różnymi typami guzów), a w publikacjach z badania *Bellone 2022* – o zdarzeniach niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia pembrolizumabem. Niemniej produkt leczniczy Keytruda jest lekiem stosowanym w szerokiej populacji chorych ze zróżnicowanymi nowotworami złośliwymi od wielu lat (lek jest zarejestrowany w Unii Europejskiej od lipca 2015 roku), w związku z czym profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii został dobrze poznany, zarówno w odniesieniu do populacji badań klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej. Przytoczony wniosek jest zgodny z oceną EMA, przeprowadzoną w procedurze rejestracyjnej dla wnioskowanego wskazania, w której nie zidentyfikowano jakichkolwiek niepewności lub ograniczeń dotyczących ryzyka zdrowotnego związanego ze stosowaniem ocenianej terapii pembrolizumabem w monoterapii (*EPAR Keytruda 2022*, sekcja 3.5).

Ograniczenia badań obserwacyjnych:

- Wszystkie analizowane badania obserwacyjne (*Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*) miały charakter retrospektywny, były oparte na danych zgromadzonych w odpowiednich rejestrach danych lub dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w wybranych ośrodkach. Ograniczeniem takiego sposobu zbierania informacji o pacjentach może być ograniczona ilość dostępnych informacji, brakujące dane, różnice w raportowaniu parametrów klinicznych.
- Autorzy większości analizowanych badań podali ograniczone informacje na temat wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonych populacji (dane na temat stanu sprawności wg ECOG podano tylko w dwóch badaniach – *Bernard 2024*, *ECHO*). W związku z tym możliwość szczegółowej oceny cech klinicznych i demograficznych analizowanych chorych pod kątem podobieństwa względem populacji docelowej niniejszej analizy była ograniczona.

- Badania *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022* i *Toboni 2023* opierały się na danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA. W związku z tym w wymienionych badaniach pembrolizumab powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi wskazaniami rejestracyjnymi FDA. W większości pokrywają się one z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (które jednak są bardziej szczegółowe).
- W większości analizowanych badań nie podano informacji na temat stosowanych wcześniej terapii. Jednak analizowane badania były oparte na danych chorych leczonych w rzeczywistej praktyce w USA (*Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*) oraz w Austrii (*Bartl 2021*), w związku z czym wcześniejsze leczenie powinno być u nich zgodne z obowiązującą praktyką kliniczną oraz lokalnymi wytycznymi postępowania. Wg wytycznych chemioterapia dwulekowa oparta na pochodnych platyny (np. karboplatyna + paklitaksel) stanowi standardowe postępowanie stosowane w pierwszej linii leczenia systemowego zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (*APD Keytruda 2024*). W związku z tym zasadne wydaje się założenie, że znaczna część chorych analizowanych w wymienionych otrzymała, przed rozpoczęciem leczenia pembrolizumabem, chemioterapię opartą na pochodnych platyny.
- W badaniu *ECHO* podano leczenie stosowane przez pacjentki w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka endometrium (podane dane dotyczyły całej populacji ocenianej w badaniu, nie podano danych wyłącznie dla kohorty uwzględnionej w niniejszej analizie [pacjentki leczone pembrolizumabem, 92/124]), w związku z tym na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe stwierdzenie dokładnego odsetka chorych leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny. Niemniej jednak wśród stosowanych terapii obejmujących chemioterapię, leki celowane oraz hormonoterapię, zdecydowana większość chorych stosowała chemioterapię (94,3%), a najczęściej – chemioterapię opartą na pochodnych platyny (91,9%).
- Z większości badań uwzględnionych w analizie, ekstrahowano dane wyłącznie dla pojedynczej podgrupy lub kohorty, spełniającej kryteria włączenia do analizy własnej. Liczebność części z tych podgrup była niewielka (badanie *Bartl 2021*: N = 9; *Manning-Geist 2022*: N = 18), co ogranicza wiarygodność danych zaczerpniętych z tych badań.
- Na potrzeby niniejszej analizy analizowano dane z pojedynczych grup pacjentek biorących udział w badaniach *Bartl 2021*, *Bernard 2024*, *ECHO*, *Manning-Geist 2022*, *Toboni 2023*. Interpretacja takich wyników (pojedyncze grupy pacjentek, bez właściwej grupy kontrolnej) jest utrudniona – interpretując podawane wskaźniki należy mieć na uwadze wpływ, jaki na wyniki może mogą wywierać lokalne warunki leczenia (kraj, region, rodzaj ośrodka), demograficzno-kliniczna charakterystyka chorych oraz metoda oceny i definicja punktów końcowych.

- W interpretacji wyników badania *Bartl 2021* należy uwzględnić także ograniczenia takie jak bardzo niska liczebność analizowanej podgrupy (N = 9), brak rejestracji leku w momencie prowadzenia badania oraz szczególna charakterystyka podgrupy, obejmującej chore bardziej obciążone chorobą niż w innych badaniach – pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium, intensywnie przeleczone, dla których wyczerpano opcje leczenia standardowego i jedynym możliwym postępowaniem było najlepsze leczenie wspomagające.
- Część pacjentek włączonych do badań *Bernard 2024* i ECHO miała gorszy stan sprawności (≥ 2 wg ECOG), podczas gdy jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego był stan sprawności równy 0 lub 1 wg ECOG. Jednak te pacjentki stanowiły niewielki odsetek analizowanych kohort (*Bernard 2024*: 16,2%, ECHO: 15,2%), większość chorych miała dobry stan sprawności, równy 0 lub 1 wg ECOG (*Bernard 2024*: 83,8%, ECHO: 83,7%). Należy ponadto zauważyć, że pewien udział pacjentek w gorszym stanie sprawności może wpływać na uzyskane wyniki w sposób konserwatywny (tj. w kierunku niedoszacowania skuteczności wnioskowanej terapii).

14 Wnioski

Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium charakteryzuje się występowaniem uciążliwych objawów klinicznych obniżających jakość życia chorych i wiąże się z poważnym rokowaniem. W wyniku analizy molekularnej, która powinna zostać przeprowadzona już na wczesnym etapie diagnostyki, guz sklasyfikowany jest jako jeden z 4 podtypów, różniących się między sobą rokowaniem, immunogennością oraz zalecanym postępowaniem terapeutycznym – w tym dotyczący przedmiotowego wniosku podtyp dMMR/MSI-H. U chorych z obecnością MSI-H/dMMR, po niepowodzeniu standardowego leczenia pierwszej linii (tj. chemioterapii z udziałem pochodnej platyny), największą szansę na uzyskanie korzyści klinicznej zapewnia immunoterapia inhibitorem punktów kontrolnych układu odpornościowego – polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne rekomendują leczenie pembrolizumabem lub dostarlimabem w monoterapii, rzadziej także innymi lekami z tej grupy. Spośród wymienionych refundacją w Polsce objęty jest obecnie tylko dostarlimab.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na wysoką skuteczność kliniczną oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu u chorych z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H/dMMR: w badaniach klinicznych i obserwacyjnych pembrolizumab indukował obiektywne odpowiedzi na leczenie u ponad połowy leczonych pacjentek, a u dodatkowej grupy prowadził do uzyskania stabilizacji choroby, pozwalając na kontrolę nowotworu u ok. 70% chorych. Obserwowane remisje były długotrwałe – u połowy chorych odpowiedzi na pembrolizumab nadal utrzymywały się po ponad 5 latach od rozpoczęcia leczenia. Wysokie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi i trwałość uzyskiwanych remisji, przełożyły się na długotrwałe przeżycie całkowite, jak również poprawę lub stabilizację jakości życia chorych poddanych ocenianej terapii pembrolizumabem. Bezpieczeństwo pembrolizumabu u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC było akceptowalne i spójne ze znanym, na podstawie długotrwałego stosowania także w innych wskazaniach, profilem działań niepożądanych tej terapii. [REDACTED]

Refundacja pembrolizumabu w leczeniu pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym MSI-H/dMMR EC po progresji choroby po chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny poszerzy możliwości zastosowania skutecznego i bezpiecznego leczenia immunoterapią anty-PD-1/PD-L1, dedykowanego tej grupie chorych. Zgodnie z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej ten rodzaj terapii systemowej stanowi najlepszą opcję terapii w analizowanym wskazaniu, a pembrolizumab jest rekomendowany jako opcja równorzędna do już objętego refundacją leczenia dostarlimabem. Jak wykazano w również załączonej do wniosku o refundację analizie wpływu na budżet, [REDACTED]

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

[REDACTED]. W związku z tym objęcie finansowaniem pembrolizumabu pozwoli na zwiększenie dostępności do immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych oraz [REDACTED] leczenia dla docelowej grupy pacjentek, przy zachowaniu już uzyskiwanej korzyści klinicznej.

15 Załączniki

15.1 Skale wykorzystane w analizie własnej

15.1.1 Skala NICE

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

Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.1.2 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- **wysoka wiarygodność** – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- **umiarkowana wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 65. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <i>Komentarz:</i> czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>		uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%^\ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskali konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%^\ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.			RCTs

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?</p> <p><i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i></p>	<p>Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
		nie-RCT	
		<p>Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	-	<p>podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach</p>
		RCTs	
		-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności</p>
		nie-RCT	
11.	<p>Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?</p> <p><i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i></p>	-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT,</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Newcastle Ottawa Scale, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2 Skale wykorzystane we włączonych badaniach

15.2.1 EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*) jest narzędziem służącym do oceny jakości życia u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Składa się z 30 podpunktów obejmujących domenę oceniającą 5 obszarów funkcjonalnych pacjentów (pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, emocjonalne oraz społeczne), 3 domen oceniających występowanie objawów (zmęczenie, nudności/wymioty oraz ból), 6 pojedynczych pytań dotyczących występowania dodatkowych objawów (duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcia, biegunka oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków) oraz 2 pytań oceniających ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL). Pierwsze siedem początkowych pytań (obejmujących funkcjonowanie fizyczne oraz rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatecznie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w siedmiopunktowej skali (1 – bardzo zły, 7 – wspaniały), pozostałe punkty w czteropunktowej skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wyniki w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 punktowane są w skali od 0 do 100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia/wyższy poziom funkcjonowania w skalach ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) i skalach funkcjonalnych oraz gorszą jakość życia (większe nasilenie dolegliwości) w skalach objawowych i dodatkowych pytaniach dotyczących objawów choroby i konsekwencji finansowych. Zgodnie z dostępną literaturą, na minimalną różnicę istotną klinicznie (MCID) wskazuje zmiana wyniku w skalach kwestionariusza wynosząca >5 punktów (oceniana w populacji chorych na raka endometrium) lub zmiana o ok. 3 punkty – wyłącznie w odniesieniu do skali GHS/QoL (ocena w szerszej populacji chorych onkologicznie) (*Dancey 2004, O'Malley 2022b, Salehi 2018, Hong 2013*).

15.2.2 EQ-5D-3L

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W kwestionariuszu EQ-5D-3L ankietowana osoba może ocenić każdy z wymiarów na od 1 (bardzo duże nasilenie trudności) do 3 punktów (brak trudności). Na podstawie wyników

punktowych oceny pacjentów generowany jest wykorzystywany w ocenach ekonomicznych indeks użyteczności (*utility index*) wyrażany jako liczba w zakresie od 0 (zgon) do 1 (idealny stan zdrowia).

Chorzy określają swój stan zdrowia również przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości od 0 do 100 punktów, gdzie wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia (*Brooks 1996, O'Malley 2022b*).

15.2.3 RECIST v1.1

Kryteria RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) zostały opracowane przez Grupę Roboczą RECIST i stanowią aktualizację wcześniejszych wytycznych oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie (RECIST v1.0).

Zgodnie z kryteriami, zmiany nowotworowe klasyfikuje się jako zmiany mierzalne lub niemierzalne. Guz nowotworowy należy uznać za zmianę mierzalną, jeśli jego najdłuższy wymiar stwierdzony w badaniu TK lub w badaniu klinicznym wynosi ≥ 10 mm, lub ≥ 20 mm w badaniu RTG klatki piersiowej. Zajęte węzły chłonne są uznawane za zmiany mierzalne, jeśli w pomiarze wykonanym w badaniu TK wymiar w osi krótkiej wynosi ≥ 15 mm. Jako niemierzalne uznawane są pozostałe zmiany nowotworowe, w tym guzy o najdłuższym wymiarze < 10 mm, zajęte węzły chłonne z wymiarem w osi krótkiej od 10 do < 15 mm oraz zmiany prawdziwie niemierzalne: nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, wodobrzusze, wysięk opłucnowy lub osierdziowy, choroba zapalna piersi, nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych, masy nowotworowe w jamie brzusznej, powiększenie narządów mięsaszowych jamy brzusznej stwierdzone w badaniu przedmiotowym (bez możliwości pomiaru w badaniach obrazowych). Chorobę mierzalną definiuje się jako obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami opisanymi powyżej. Jako zmiany docelowe przyjmuje się do 5 największych zmian mierzalnych (do 2 zmian w jednym narządzie), które powinny być reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów (także zajęte, mierzalne węzły chłonne mogą stanowić zmiany docelowe). Wszystkie pozostałe zmiany nowotworowe należy przyjąć jako zmiany nie-docelowe.

Wszystkie pomiary należy wykonywać z zastosowaniem takiej samej techniki obrazowania, a najczęściej stosowaną metodą jest tomografia komputerowa. W celu obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie należy porównać sumę wymiarów obserwowanych zmian docelowych wyjściowo i po leczeniu. Dla zmian docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Odpowiedź częściowa (PR, z ang. *Partial Response*) definiowana jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.
- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o 5 mm oraz o $\geq 20\%$ w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów odnotowanej podczas badania lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej
- Choroba stabilna (SD [w analizie własnej, dla odróżnienia od odchylenia standardowego, stosowano skrót „StD”], z ang. *Stable Disease*) definiowana jako brak zmiany sumy wymiarów zmian docelowych kwalifikujących się jako odpowiedź na leczenie lub progresja choroby.

W ocenie odpowiedzi na leczenie dla zmian nie-docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian nie-docelowych oraz normalizacja markerów nowotworowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz brak progresji choroby definiowane jako utrzymywanie się ≥ 1 zmiany nie-docelowej i/lub utrzymywanie się podwyższonych wartości markerów nowotworowych
- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako jednoznaczne powiększenie zmian nie-docelowych lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej (*Eisenhauer 2008*).

15.2.4 iRECIST

Kryteria oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie iRECIST stanowią zmodyfikowaną wersję kryteriów RECIST 1.1, opracowaną na potrzeby badań klinicznych oceniających immunoterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów. Ogólne kryteria pozostały niezmienione i większość kategorii odpowiedzi na leczenie jest definiowana analogicznie jak wg kryteriów RECIST 1.1, w celu ich odróżnienia odpowiednie kategorie są opisywane z przedrostkiem „i” (oznaczający „immunologiczny”). Główną zmianą w kryteriach iRECIST jest wprowadzenie koncepcji „resetu”. Po stwierdzeniu w badaniu obrazowym progresji choroby, określanej jako „iUPD” (niepotwierdzona progresja choroby), wymagane jest, aby po 4-8 tygodniach powtórzyć badanie i na tej podstawie chorobę definiuje się jako: całkowitą

odpowieź (iCR), częściową odpowiedź (iPR), chorobę stabilną (iSD) lub potwierdzoną progresją chorobę (iCPD). Nawet po wystąpieniu progresji choroby (iUPD) możliwe jest stwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilnej choroby, pod warunkiem wycofania się zmian (wg RECIST 1.1 wystąpienie progresji choroby wyklucza możliwość późniejszego zakwalifikowania choroby jako CR, PR lub StD). Do spełnienia kryteriów progresji choroby wymagane jest uwidocznienie progresji choroby (iUPD) oraz jej potwierdzenie (iCPD) w badaniu wykonanym po 4-8 tygodniach (wymagane jest uwidocznienie kolejnej zmiany nowotworowej lub dalsze zwiększanie zmiany, na podstawie której zakwalifikowano chorobę jako iUPD). (Seymour 2017).

15.2.5 irRECIST

Kryteria irRECIST stanowią zmodyfikowaną wersję kryteriów RECIST v1.1, opracowaną w celu oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie immunoterapeutykami, takimi jak inhibitory PD-1. Przy ich tworzeniu wzięto pod uwagę specyficzny przebieg odpowiedzi na leczenie tą grupą leków – u części pacjentów obserwowano korzyść kliniczną ze stosowania immunoterapii pomimo uwidocznienia cech progresji choroby w badaniach obrazowych wykonywanych w początkowym okresie leczenia. W związku z tym zaleca się, aby u pacjentów spełniających kryteria radiograficznej progresji choroby wg RECIST v1.1, kontynuować leczenie do czasu wykonania kolejnego badania obrazowego po 4-6 tygodniach, pod warunkiem utrzymywania się stabilnego stanu klinicznego. Dopiero potwierdzenie cech progresji choroby w powtórzonym badaniu obrazowym jest wskazaniem do zakończenia leczenia. W obliczaniu całkowitej sumy wymiarów uwidocznionych zmian nowotworowych należy uwzględnić wszystkie zmiany docelowe i nie-docelowe oraz nowe zmiany nowotworowe. Na progresję choroby wskazuje spełnienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: suma wymiarów zmian nowotworów utrzymuje się na poziomie $\geq 20\%$ oraz ≥ 5 -mm powyżej nadiru, jakościowe pogorszenie zmian nie-docelowych na podstawie, których początkowo stwierdzono progresję choroby, jakościowe pogorszenie zmiany, której pojawienie się było powodem początkowego stwierdzenia progresji choroby, pojawienie się nowej zmiany od poprzedniego badania, progresja kolejnej zmiany nie-docelowej w stosunku do poprzedniego badania. Przy braku potwierdzenia progresji choroby w powtórzonym badaniu obrazowym leczenie może być kontynuowane, a dalsze obrazowanie powinno być wykonywane zgodnie z ustalonym planem. Na brak progresji choroby wskazuje spełnienie wszystkich następujących kryteriów: całkowita suma wymiarów zmian nowotworowych wynosi $< 20\%$ oraz < 5 mm powyżej nadiru, utrzymuje się stan stabilny lub obserwowane jest zmniejszenie zmian nie-docelowych oraz nowych zmian, które były podstawą początkowego rozpoznania PD, brak nowych zmian pojawiających się od czasu poprzedniego badania, brak

progresji dodatkowych zmian nie-docelowych od czasu poprzedniego badania (O'Malley 2022b, André 2023).

15.2.6 imRECIST

Kryteria oceny odpowiedzi choroby nowotworowej opracowane na podstawie kryteriów RECIST 1.1. oraz irRC (*immune-related response criteria*) na potrzeby badań oceniających immunoterapeutyki (atezolizumab). W przeciwieństwie do oryginalnych kryteriów RECIST 1.1 w zmodyfikowanej wersji – imRECIST do stwierdzenia progresji choroby wymagane jest uwidocznienie w badaniu obrazowym powiększenia istniejących lub pojawienia się nowych zmian oraz potwierdzenie dalszego zwiększania zmian w kolejnym badaniu, wykonanym po ≥ 4 tygodniach (wg RECIST 1.1 potwierdzenie progresji nie jest wymagane). Brak powiększenia zmian lub ich zmniejszenie odnotowane w badaniu potwierdzającym pozwalają na rozpoznanie stabilnej choroby lub odpowiedzi na leczenie, nawet po uwidocznieniu progresji radiologicznej. Definicja progresji choroby i ocena obciążenia chorobą nowotworową są analogiczne jak w kryteriach irRC – w ocenie sumy wymiarów nowotworu brane są pod uwagę wyłącznie zmiany mierzalne, a zmiany niemierzalne wykorzystywane są jedynie w definiowaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie (Hodi 2018).

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2

Tabela 66. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej (opublikowanych przeglądów systematycznych) w skali AMSTAR 2.

Aravantinou-Fatorou 2021	Dai 2022	Johnson 2023	Kok 2022	Maiorano 2022	Peng 2022	Tinker 2023
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]						
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Autorzy przekazali protokół przeglądu do komisji rewizyjnej przy Szpitalu Uniwersyteckim Aleksandry, jest dostępny na zażyczenie.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PRO-SPERO (CRD42021241683).	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PRO-SPERO (CRD42022372144).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PRO-SPERO (CRD42021293538).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]						
NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju	NIE SPEŁNIONO Nie uzasadniono wyboru rodzaju

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Aravantinou-Fatorou 2021	Dai 2022	Johnson 2023	Kok 2022	Maiorano 2022	Peng 2022	Tinker 2023
włączanych badań.	włączanych badań.	włączanych badań.	włączanych badań.	włączanych badań.	włączanych badań.	włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]						
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE (do 28.05.2021). Przeszukano Clinicaltrials.gov Przeszukano referencje włączonych publikacji oraz abstrakty konferencyjne. Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Zastosowano restrykcje językowe.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Embase, Web of Science, Medline Web of Science, Cochrane Library, Clinical Trials. Przeszukano referencje włączonych publikacji. Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Nie zastosowano restrykcji językowych.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Pubmed/MEDLINE. Przeszukano referencje włączonych publikacji. Podano słowa kluczowe i kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 01.01.2016 do 31.01.2022). Przeszukano abstrakty z konferencji: ASCO, SGO, ESMO. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeszukano referencje włączonych publikacji. Przeszukano abstrakty z konferencji: ASCO, ESMO, SGO. Podano zastosowane słowa kluczowe. Zastosowano restrykcje językowe.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed (do 28.02.2022). Przeszukano Clinicaltrials.gov. Przeszukano strony ESMO, ASCO, FDA, EMA. Podano słowa kluczowe, nie podano zastosowanych kwerend. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed (do 02.02.2022). Przeszukano abstrakty z konferencji ASCO, ESMO, SGO (2020-2022). Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie bibliograficzne opracowań wtórnych Podano słowa kluczowe i kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe.
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]						
SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana niezależnie przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana niezależnie przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]						
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 analityków.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 analityków, kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków, kwestie sporne były rozstrzygane przez trzecią osobę.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]						
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]						
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Aravantinou-Fatorou 2021	Dai 2022	Johnson 2023	Kok 2022	Maiorano 2022	Peng 2022	Tinker 2023
Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Opisano włączone badania, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]						
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Podano informację o przeprowadzeniu oceny RoB jedynie dla badań RCT.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]						
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						
NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]						
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o przeprowadzeniu oceny wpływu RoB na końcowe wyniki.	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o przeprowadzeniu oceny wpływu RoB na końcowe wyniki.	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]						
NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie analizowali możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie podali informacji o przeprowadzeniu oceny wpływu RoB na końcowe wyniki.	SPEŁNIONO Ogółem włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie analizowali możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	SPEŁNIONO Ogółem włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie analizowali możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie analizowali możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]						
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Autorzy oceniali źródła zaobserwowanej	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie przedyskutowali	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.

<i>Aravantinou-Fatorou 2021</i>	<i>Dai 2022</i>	<i>Johnson 2023</i>	<i>Kok 2022</i>	<i>Maiorano 2022</i>	<i>Peng 2022</i>	<i>Tinker 2023</i>
	heterogeniczności w wynikach.		zaobserwowanej heterogeniczności.			
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]						
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów, podano informacje o braku finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Podano informację o braku źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów, zadeklarowano brak źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali możliwe konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

15.1 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Badania kliniczne	
KEYNOTE-158	
Maio 2022	Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, Bariani GM, De Jesus Acosta A, Doi T, Longo F, Miller WH, Oh D-Y, Gottfried M, Xu L, Jin F, Norwood K, Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. <i>Ann Oncol</i> 2022; 33(9):929-938
Marabelle 2020	Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord J-P, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang Y-J, Frommer RS, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. <i>J Clin Oncol</i> 2020; 38(1):1-10
O'Malley 2022a	O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Xu L, Jin F, Norwood K, Maio M. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. <i>J Clin Oncol</i> 2022; 40(7):752-761
O'Malley 2022b	O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Amonkar M, Yao L, Jin F, Norwood K, Maio M. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. <i>Gynecol Oncol</i> 2022; 166(2):245-253
O'Malley 2019 [doniesienie konferencyjne]	O'Malley D, Marabelle A, De Jesus-Acosta A, Piha-Paul SA, Arkhipov A, Longo F, Motola-Kuba D, Shapira-Frommer R, Geva R, Rimel BJ, Lopez-Martin JA, Hansen AR, Mehnert JM, Chen X, Jin F, Norwood K, Ott PA. Pembrolizumab in patients with MSI-H advanced endometrial cancer from the KEYNOTE-158 study. <i>Ann Oncol</i> 2019; 30:v425-v426.
O'Malley 2022c [doniesienie konferencyjne]	O'Malley D, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus-Acosta A, Miller WH, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Yao L, Gozman A, Jin FJ, Maio M. Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: Long-term follow-up results from KEYNOTE-158. <i>Ann Oncol</i> 2022; 33:S796-S797.
EPAR Keytruda 2022	European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Keytruda, International non-proprietary name: pembrolizumab, Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. 24 March 2022, EMA/224161/2022. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda Data ostatniego dostępu: 06.12.2023 r.
Bellone 2022	
Bellone 2021	Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, Guglielmi A, Zammataro L, Nagarkatti N, Zaidi S, Lee J, Silasi DA, Huang GS, Andikyan V, Damast S, Clark M, Azodi M, Schwartz PE, Tymon-Rosario J, Harold J, Mauricio D, Zeybek B, Menderes G, Altwenger G, Ratner E, Alexandrov LB, Iwasaki A, Kong Y, Song E, Dong W, Elvin J, Choi J, Santin AD. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). <i>Ann Oncol</i> 2021; 32(8):1045-1046
Bellone 2022	Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, Guglielmi A, Zammataro L, Nagarkatti N, Zaidi S, Lee J, Silasi DA, Huang GS, Andikyan V, Damast S, Clark M, Azodi M, Schwartz PE, Tymon-Rosario JR, Harold JA, Mauricio D, Zeybek B, Menderes G, Altwenger G, Ratner E, Alexandrov LB, Iwasaki A, Kong Y, Song E, Dong W, Elvin JA, Choi J,
Keytruda (pembrolizumab)	w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Santin AD. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer* 2022; 128(6):1206-1218

Badania obserwacyjne

Bartl 2021	Bartl T, Onoprienko A, Hofstetter G, Müllauer L, Poetsch N, Fuereder T, Kofler P, Polterauer S, Grimm C. Overweight as a favorable clinical biomarker for checkpoint inhibitor therapy response in recurrent gynecologic cancer patients. <i>Biomolecules</i> 2021; 11(11)
Bernard 2024	Bernard L, How J A, Patel S, Yates M S, Jazaeri A. Obesity is associated with improved progression-free survival in Microsatellite-Instability-High endometrial cancer treated with pembrolizumab. <i>Gynecologic Oncology</i> 2024; 180:139-145
Kelkar 2023	Kelkar SS, Prabhu VS, Corman S, Odak S, Rusibamayila N, Macahilig C, Orłowski R, Duska L. Treatment patterns and real-world clinical outcomes in patients with advanced endometrial cancer who are microsatellite instability (MSI)-high or are mismatch repair deficient (dMMR) in the United States. <i>Gynecol Oncol</i> 2023; 169:154-163
Manning-Geist 2022	Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, Da Cruz Paula A, Zhou QC, Ma W, Selenica P, Ceyhan-Birsoy O, Moukarzel LA, Hoang T, Gordhandas S, Rubinstein MM, Friedman CF, Aghajanian C, Abu-Rustum NR, Stadler ZK, Reis-Filho JS, Iasonos A, Zamarin D, Ellenson LH, Lakhman Y, Mandelker DL, Weigelt B. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. <i>Clin Cancer Res</i> 2022; 28(19):4302-4311
Toboni 2023	Toboni MD, Wu S, Farrell A, Xiu J, Ribeiro JR, Oberley MJ, Arend R, Erickson BK, Herzog TJ, Thaker PH, Powell MA. Differential outcomes and immune checkpoint inhibitor response among endometrial cancer patients with MLH1 hypermethylation versus MLH1 “Lynch-like” mismatch repair gene mutation. <i>Gynecol Oncol</i> 2023; 177:132-141

[Dokument niepublikowany, udostępniony przez Zleceniodawcę]

15.1 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Arend RC, Goel N, Roane BM, Foxall ME, Dholakia J, Londoño AI, Wall JA, Leath CA, Huh WK. Systematic Next Generation Sequencing is feasible in clinical practice and identifies opportunities for targeted therapy in women with uterine cancer: Results from a prospective cohort study. <i>Gynecol Oncol</i> 2021; 163(1):85-92	Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego bez grupy kontrolnej, w którym opisano wyniki oceny profilu molekularnego tkanki guza oraz użyteczności klinicznej uzyskanych danych molekularnych w kohorcie pacjentek z nowotworami złośliwymi trzonu macicy (N = 159). Głównym celem badania było porównanie molekularnych i klinicznych cech choroby u chorych rasy czarnej i białej. Oceniano różne terapie celowane stosowane w leczeniu raka endometrium z MSI-H/dMMR w praktyce klinicznej w USA, wyboru leczenia dokonywano na podstawie profilu mutacji genetycznych zidentyfikowanych w NGS. Jedną z ocenianych interwencji było leczenie inhibitorami anty-PD-1, które otrzymało 10 chorych, podano, że pacjentki były leczone pembrolizumabem lub niwolumabem, w związku z czym część pacjentek w tej podgrupie otrzymała leczenie inne niż pembrolizumab, nie wyodrębniono wyników leczenia wyłącznie dla pembrolizumabu w monoterapii.
Barrington DA, Calo C, Baek J, Brown M, Wagner V, Gonzalez L, Huffman A, Benedict J, Bixel K. Beyond mismatch repair deficiency? Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with improved overall survival in patients with recurrent endometrial cancer treated with immunotherapy. <i>Gynecol Oncol</i> 2022; 166(3):522-529	Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje wyniki badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu oceny związku pomiędzy stosunkiem liczby neutrofilów do limfocytów (NLR; ang. <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>) przed rozpoczęciem leczenia, a PFS i OS pacjentek z nawrotowym EC poddanym immunoterapii. Wyodrębniono wyniki leczenia z udziałem anty-PD-1/PD-L1 u chorych z dMMR (N = 53), jednak część pacjentek w tej podgrupie otrzymywała leczenie inne niż pembrolizumab w monoterapii; nie wyodrębniono wyników chorych z dMMR aEC, leczonych pembrolizumabem w monoterapii.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- Choi MC, Moon YW, Jung SG, Park H, Joo WD, Song SH, Lee C, Kim G, Kim KA. Real-World Experience with Pembrolizumab Treatment in Patients with Heavily Treated Recurrent Gynecologic Malignancies. *Yonsei Med J* 2020; 61(10):844-850.
- Chow RD, Michaels T, Bellone S, Hartwich TMP, Bonazzoli E, Iwasaki A, Song E, Santin AD. Distinct Mechanisms of Mismatch-Repair Deficiency Delineate Two Modes of Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma. *Cancer Discov* 2023; 13(2):312-331
- Coleman R L, Garside J, Hurteau J, Nguyen J, Kobayashi M. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2023; 10(2):82-90
- De Jaeghere EA, Tuybaerts S, Van Nuffel AMT, Belmans A, Bogaerts K, Baiden-Amisshah R, Lippens L, Vuylsteke P, Henry S, Trinh XB, van Dam PA, Aspelagh S, De Caluwé A, Naert E, Lambrechts D, Hendrix A, De Wever O, Van de Vijver KK, Amant F, Vandecasteele K, Denys HG. Pembrolizumab, radiotherapy, and an immunomodulatory five-drug cocktail in pretreated patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical or endometrial carcinoma: Results of the phase II PRIMMO study. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(2):475-491
- Kuznicki ML, Bennett C, Yao M, Joehlin-Price A, Rose PG, Mahdi H. Predictors of response to immune checkpoint inhibition in a real world gynecologic cancer population. *Gynecol Oncol Reports* 2020; 34
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord J-P, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang Y-J. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(10):1353-1365
- Nakayama I, Shinozaki E, Kawachi H, Sasaki T, Yunokawa M, Tomomatsu J, Yuasa T, Kitazono S, Kobayashi K, Hayakawa K, Ueki A, Takahashi S, Yamaguchi K. Implementation of microsatellite instability testing for the assessment of solid tumors in clinical practice. *Cancer Med* 2023; 12(7):7932-7940
- Ni Y, Soliman A, Joehlin-Price A, Rose PG, Vlad A, Edwards RP, Mahdi H. High TGF- β signature predicts immunotherapy resistance in gynecologic cancer patients treated with immune checkpoint inhibition. *npj Precis Oncol* 2021; 5(1)
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki obserwacyjnego, retrospektywnego badania, przeprowadzonego w kohorcie koreańskich pacjentek z ginekologicznymi nowotworami złośliwymi. W ocenianej kohorcie uwzględniono tylko 5 pacjentek z nawrotowymi nowotworami złośliwymi macicy leczonymi pembrolizumabem, a cała populacja badania obejmowała wysoki odsetek (>48%) pacjentek z ECOG >1.
- Punkt końcowy – publikacja prezentująca wyniki dodatkowych analiz przeprowadzonych w populacji badania klinicznego *Bellone 2022*, mających na celu scharakteryzowanie genomów guza i związek tej charakterystyki z odpowiedzią immunologiczną na pembrolizumab u chorych włączonych do badania; praca nie zawierała wyników oceny poszukiwanych punktów końcowych, które nie zostałyby uwzględnione w publikacjach włączonych do analizy własnej (*Bellone 2021* lub *Bellone 2022*).
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje badanie obserwacyjne, przeprowadzone na podstawie bazy pacjentów *Flatiron Health* (USA), w celu dokonania opisu charakterystyki demograficzno-klinicznej i wzorców terapii oraz oceny wyników leczenia 1 linii w rzeczywistej populacji chorych na zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. W opisywanej populacji wyróżniono podgrupę chorych z MSI-H/dMMR aEC leczonych w 2 linii pembrolizumabem, ale nie podano dla niej wyników leczenia (wyniki podawano w podgrupach wyróżnionych na podstawie leczenia zastosowanego w 1 linii).
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje wyniki jednoramiennego badania klinicznego II fazy PRIMMO, przeprowadzonego w celu oceny efektywności klinicznej stosowania immunomodulującego "koktajlu" (witamina D, aspiryna, cyklofosamid w małej dawce, lanzoprazol, kurkumina), poprzedzającego rozpoczęcie immunoterapii pembrolizumabem, stosowanej w połączeniu z radioterapią, w populacji pacjentek z EC lub rakiem szyjki macicy, w progresji lub nawrocie po wcześniejszym leczeniu systemowym. Ponadto badanie to obejmowało bardzo małą podgrupę chorych z MSI-H EC (N = 8, na 25 pacjentek z EC).
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu identyfikacji czynników prognostycznych uzyskiwania odpowiedzi i przeżycia bez progresji w terapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego u chorych na ginekologiczne nowotwory złośliwe. Badanie przeprowadzono w szerokiej populacji chorych (N = 72), zarówno wcześniej leczonych, jak i otrzymujących immunoterapię w pierwszej linii leczenia systemowego, z której wyodrębniono kohortę z EC (N = 36), ale nie wyodrębniono wyników dla podgrupy z MSI-H/dMMR aEC (N = 23), w tym pacjentek leczonych pembrolizumabem w monoterapii. Ocenę znaczenia statusu MSI-H przeprowadzono w całej populacji badania, jak i w połączonej podgrupie z EC lub rakiem jajnika, w związku z czym nie były dostępne poszukiwane wyniki leczenia pembrolizumabem w monoterapii, po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z MSI-H/dMMR aEC.
- Nieodpowiednia populacja – jedna z publikacji z badania klinicznego KEYNOTE-158; przedmiotem prezentowanej analizy była ocena związku sygnatury molekularnej tTMB (TMB ocenianego w próbce tkanki guza) z wynikami leczenia pembrolizumabem w całej populacji tego badania, z wyjątkiem kohorty K (kohorty A-J, z wcześniej leczonymi, zaawansowanymi guzami w różnych lokalizacjach, pod warunkiem dostępności wyników oceny tTMB). W analizie podgrup wyróżniono kohortę z EC, bez względu na status MSI/MMR - nie wyodrębniono wyników dla poszukiwanej podgrupy pacjentek z MSI-H/dMMR aEC.
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w pojedynczym ośrodku w Japonii w celu oceny dowodów z oznaczaniem sygnatury molekularnej MSI w rzeczywistej praktyce klinicznej. Badanie przeprowadzono w szerokiej populacji pacjentów z guzami litymi, u których oznaczono MSI (1052 testy diagnostyczne), w tym 17 pacjentek z MSI-H EC. Leczenie immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 otrzymało 7 chorych z MSI-H EC, jednak nie wiadomo, ile z nich otrzymało pembrolizumab - nie wyodrębniono wyników leczenia pembrolizumabem w poszukiwanej podgrupie chorych.
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu identyfikacji czynników mogących wchodzić w interakcję z mikrośrodowiskiem nowotworowym i stanowić potencjalne predyktory odpowiedzi na immunoterapię anty-PD1/PD-L1 u chorych z nowotworami ginekologicznymi. W badaniu nie wyodrębniono podgrupy pacjentek z MSI-H EC (umiejscowienie guza i status MSI analizowano wyłącznie jako odrębne czynniki).

- Noh JJ, Kim MK, Choi MC, Lee J-W, Park H, Jung SG, Joo WD, Song SH, Lee C. Frequency of Mismatch Repair Deficiency/High Microsatellite Instability and Its Role as a Predictive Biomarker of Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Gynecologic Cancers. *Cancer Res Treat* 2022; 54(4):1200-1208
- Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, Puzanov I, Mehnert JM, Aung KL, Lopez J, Carrigan M, Saraf S, Chen M, Soria JC. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(22):2535-2541
- Ott PA, Bang Y-J, Piha-Paul SA, Abdul Razak AR, Benouna J, Soria J-C, Rugo HS, Cohen RB, O'Neil BH, Mehnert JM, Lopez J, Doi T, van Brummelen EMJ, Cristescu R, Yang P, Emancipator K, Stein K, Ayers M, Joe AK, Lunceford JK. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 2019; 37(4):318-327
- Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbar SK, Ganesan S, Popli P, Riedlinger G, Stephenson R, de Meritens AB, Leiser A, Mayer T, Chan N, Spencer K, Girda E, Malhotra J, Chan T, Subbiah V, Groisberg R. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open* 2022; 7(1)
- Peng J, Wu Z. MTHFR act as a potential cancer biomarker in immune checkpoints blockades, heterogeneity, tumor microenvironment and immune infiltration. *Discov Oncol* 2023; 14(1)
- Tuyaerts S, Van Nuffel AMT, Naert E, Van Dam PA, Vuylsteke P, De Caluwé A, Aspeslagh S, Dirix P, Lippens L, De Jaeghere E, Amant F, Vandecasteele K, Denys H. PRIMMO study protocol: a phase II study combining PD-1 blockade, radiation and immunomodulation to tackle cervical and uterine cancer. *BMC Cancer* 2019; 19(1):506
- Valero C, Lee M, Hoen D, Wang J, Nadeem Z, Patel N, Postow MA, Shoushtari AN, Plitas G, Balachandran VP, Smith JJ, Crago AM, Long Roche KC, Kelly DW, Samstein RM, Rana S, Ganly I, Wong RJ, Hakimi AA, Berger MF, Zehir A, Solit DB, Ladanyi M, Riaz N, Chan TA, Seshan VE, Morris LGT. The association between tumor mutational burden and prognosis is dependent on treatment context. *Nat Genet* 2021; 53(1):11-15
- Whelan K, Dillon M, Strickland KC, Pothuri B, Bae-Jump V, Borden LE, Thaker PH, Haight P, Arend RC, Ko E, Jackson AL, Corr BR, Ayoola-Adeola M, Wright JD, Podwika S, Smitherman C, Thomas S, Lightfoot M, Newton M, Washington C, Mullen M, Cosgrove C, Harsono AAH, Powell K, Herzog TJ, Salani R, Alvarez Secord A. TP53 mutation and abnormal p53 expression in endometrial cancer: Associations with race and outcomes. *Gynecol Oncol* 2023; 178:44-53
- Wu J, Huang J, Zhu J, He Z, Chen M, Gao S, Liang D, Yu X, Lu C. Immune checkpoint inhibitors increase
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu oceny częstości występowania sygnatury molekularnej MSI-H/dMMR oraz skuteczności immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 u pacjentek z ginekologicznymi nowotworami złośliwymi. W populacji badania wyodrębniono podgrupę chorych z nawrotowym MSI-H EC, ale wyniki leczenia podano ogółem dla immunoterapii (pembrolizumab lub niwolumab), bez wyodrębnienia wyników leczenia pembrolizumabem.
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja prezentująca wyniki w jednej z kohort jednoramiennego badania klinicznego fazy Ib KEYNOTE-028, oceniającego efektywność pembrolizumabu u chorych z zaawansowanymi guzami litymi PD-L1(+) - w populacji pacjentek z zaawansowanym EC, po wcześniejszym leczeniu systemowym. W badaniu stosowano inny niż poszukiwany schemat dawkowania pembrolizumabu - 10 mg/kg co 2 tyg. Ponadto nowotwór MSI-H stwierdzono u tylko jednej pacjentki.
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja przedstawiająca wyniki jednoramiennego badania klinicznego fazy Ib KEYNOTE-028, oceniającego efektywność pembrolizumabu u chorych z zaawansowanymi guzami litymi PD-L1(+) - analiza potencjalnych biomarkerów odpowiedzi w całej populacji badania. W badaniu stosowano inny niż poszukiwany schemat dawkowania pembrolizumabu - 10 mg/kg co 2 tyg. Ponadto wyodrębniono wyniki w kohorcie z EC, ale nie w podgrupie MSI-H EC, a w całej populacji chorych uwzględnionych w prezentowanej analizie tylko w 1 przypadku stwierdzono obecność guza MSI-H.
- Nieodpowiednia populacja – publikacja z retrospektywnego badania obserwacyjnego, oceniającego efektywność praktyczną immunoterapii anty-PD-1/PD-L1 w rzeczywistej praktyce klinicznej. Badanie przeprowadzono w szerokiej, mieszanej populacji pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi MSI-H lub TMB-H (N = 157), wśród których wyodrębniono chorych z guzami MSI-H (N = 62), jak również chorych, którzy otrzymali immunoterapię po wcześniejszej CTH (N = 15). Podgrupa chorych z EC stanowiła 15,3% (24/157) badanej kohorty. Nie wyodrębniono jednak wyników dla podgrupy chorych z MSI-H EC leczonych pembrolizumabem.
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki analizy danych dotyczących różnych nowotworów złośliwych z baz Cancer Genome Atlas (TCGA), Genotype-Tissue Expression (GTEx) oraz Gene Expression Omnibus (GEO), której celem było dostarczenie informacji dotyczących roli genu MTHFR. Wyodrębniono kohortę z EC, analizowano również związek biomarkerów z odpowiedzią na immunoterapię anty-PD-1/PD-L1; nie podano jednak wyników leczenia pembrolizumabem z podgrupie chorych z MSI-H/dMMR aEC.
- Nieodpowiednia interwencja – publikacja przedstawia główne założenia protokołu jednoramiennego badania klinicznego II fazy PRIMMO, przeprowadzonego w celu oceny efektywności klinicznej podawania immunomodulującego "koktajlu" (witamina D, aspiryna, cyklofosfamid w małej dawce, lanzoprazol, kurkumina) przed rozpoczęciem immunoterapii pembrolizumabem, stosowanej w połączeniu z radioterapią u pacjentek z EC lub rakiem szyjki macicy, w progresji lub nawrocie po wcześniejszym leczeniu systemowym.
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu oceny związku pomiędzy sygnaturą molekularną TMB a prognozą pacjenta, z uwzględnieniem wpływu leczenia immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 na wspomnianą zależność. Badanie przeprowadzono w szerokiej populacji chorych z nowotworami złośliwymi, w której tylko część stanowiły pacjentki z EC (4% w analizie głównej). Nie wyodrębniono wyników leczenia pacjentek z MSI-H/dMMR aEC.
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki retrospektywnego badania obserwacyjnego, przeprowadzonego w celu oceny potencjalnych związków pomiędzy rasą, mutacjami TP53, ekspresją p53 oraz typem histologicznym nowotworu, w oparciu o dane z bazy Endometrial Cancer Molecularly Targeted Therapy Consortium. Do badania kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym EC, z dostępnymi wynikami oceny wybranych cech molekularnych DNA guza w badaniu NGS. Nie oceniano jednak sygnatury molekularnej MSI-H (ani dMMR), wobec czego nie wyodrębniono podgrupy pacjentek z MSI-H/dMMR aEC. Ponadto porównywano częstość stosowania poszczególnych terapii u pacjentek rasy czarnej i białej, ale nie analizowano efektów leczenia poszczególnymi terapiami.
- Nieodpowiednia populacja – analiza serii przypadków odrzucenia przeszczepu nerki, na podst. bazy danych z nadzoru nad bezpieczeństwem leków (*pharmacovigilance*). Wśród

- the risk of kidney transplant rejection: a real-world pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf* 2023; 22(3):231-235
- Wu L, Xu Y, Wang X, Cheng X, Zhang Y, Wang Y, Fan X, Zhao H, Liu H, Chai X, Zhang L, Wang M, Li N, Pan H, Lian X. Thyroid dysfunction after immune checkpoint inhibitor treatment in a single-center Chinese cohort: a retrospective study. *Endocrine* 2023; 81(1):123-133
- Xi Q, Kage H, Ogawa M, Matsunaga A, Nishijima A, Sone K, Kawana K, Oda K. Genomic Landscape of Endometrial, Ovarian, and Cervical Cancers in Japan from the Database in the Center for Cancer Genomics and Advanced Therapeutics. *Cancers* 2024; 16(1)
- Yang F, Shay C, Abousaud M, Tang C, Li Y, Qin Z, Saba NF, Teng Y. Patterns of toxicity burden for FDA-approved immune checkpoint inhibitors in the United States. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42(1)
- 99 analizowanych przypadków wyróżniono 5 odnotowanych u chorych z rakiem wątroby lub endometrialnym; nie wiadomo, ile przypadków wystąpiło u pacjentek z EC.
- Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentuje wyniki obserwacyjnego, retrospektywnego badania, przeprowadzonego w kohorcie chińskich pacjentów ze zróżnicowanymi nowotworami złośliwymi, leczonymi immunoterapią anty-PD-1/PD-L1, w celu identyfikacji klinicznych i biochemicznych charakterystyk pacjentów, u których doszło do wystąpienia immunozależnych zdarzeń niepożądanych. Nie wyróżniono wyników dla podgrupy chorych z EC.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w publikacji opisano wyniki analizy charakterystyki molekularnej (genomowej) raków ginekologicznych (w tym EC), na podstawie danych zgromadzonych w japońskiej bazie. Nie opisywano zastosowanych terapii ani ich wyników.
- Nieodpowiednia populacja – analiza serii przypadków immunozależnych działań niepożądanych, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (baza FAERS - USA), zgłoszonych u pacjentów ze zróżnicowanymi nowotworami złośliwymi, leczonymi immunoterapiami zatwierdzonymi przez FDA (w tym - pembrolizumabem). Wyodrębniono dane dla chorych z rozpoznaniem EC leczonych pembrolizumabem, ale nie wyodrębniono wyników dla podgrupy MSI-H/dMMR aEC – przy czym pembrolizumab w monoterapii jest w USA zatwierdzony do stosowania u chorych z aEC po wcześniejszej terapii systemowej, lub niekwalifikujących się do standardowego leczenia, ze względu na status MSI-H/dMMR lub TMB-H.

15.1 Doniesienia konferencyjne wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych, z przyczynami wykluczenia

Badania kliniczne (eksperymentalne)

KEYNOTE-158

Y. Mao¹, X. Wu², N. Xu³, Y. Bai⁴, D. Wang⁵, X. Chen⁶, X. Yin⁷, Y. Deng⁸, J. Yang⁹, J. Zhang¹⁰, J. Tang¹¹, Y. Huang¹², J. Li¹³, M. Xu¹⁴, N. Li¹⁵, Y. Mao¹⁶, A. Gozman¹⁷, J. Xu¹⁸. Pembrolizumab in patients of Chinese descent with microsatellite instability-high/mismatch repair deficient advanced solid tumors: KEYNOTE-158. *Annals of Oncology* (2023) 34 (suppl_2): S233-S277. 10.1016/annonc/annonc1320

Maio M, Ascierto PA, Motola Kuba D, Penel N, Cassier PA, Bariani GM, De Jesus-Acosta A, Doi T, Longo Muñoz F, Miller WH, Oh D-Y, Gottfried M, Yao L, Jin FJ, Gozman A, Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) advanced solid tumors: An update of the phase II KEYNOTE-158 trial. *Ann Oncol* 2022; 33:S589-S590.

Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, Bariani G, De Jesus-Acosta A, Doi T, Longo F, Miller WH, Oh D-Y, Gottfried M, Wang R, Jin F, Norwood KG, Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability high (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) cancers: Updated analysis from phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2021; 39(15 SUPPL).

O'Malley D, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH, Safra T, Italiano A, Mileskin L, Amonkar M, Xu L, Jin F, Norwood K, Maio M. Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients (pts) with previously treated advanced microsatellite instability high (MSI-H) endometrial cancer: Results from KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2021; 32:S760-S761.

Abstrakt prezentujący wyniki dla chińskiej kohorty chorych z zaawansowanymi guzami litymi z MSI-H/dMMR [kohorta L], nie wyodrębniono wyników dla podgrupy z EC (chore z EC stanowiły 7 z 20 chorych uwzględnionych w analizie skuteczności oraz 11 z 24 chorych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa)

Abstrakt i poster prezentujące wyniki zaktualizowanej analizy skuteczności i bezpieczeństwa całej subpopulacji badania KEYNOTE-158 z guzami MSI-H/dMMR. Wyniki dla podgrupy z EC wyodrębniono tylko w abstrakcie, wyłącznie dla ORR, przy czym data odcięcia jest bardzo bliska przyjętej w analizie zaprezentowanej we włączonym doniesieniu *O'Malley 2022c* (22.01.2022 vs 12.01.2022), a liczebność podgrupy z MSI-H/dMMR aEC i ORR takie same, jak w doniesieniu *O'Malley 2022c* (N = 94, ORR = 50%); praca nie przedstawia więc nowych/innych danych, które mogłyby zostać włączone do analizy własnej. Poster nie zawiera żadnych wyników dla podgrupy chorych z EC.

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych z EC (dane dla szerszej populacji z guzami MSI-H/dMMR – kohorta K).

Doniesienie konferencyjne poprzedzające włączonej do analizy publikację *O'Malley 2022b* (data odcięcia danych do analizy: 05.10.2020), niezawierające innych/nowych danych.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

O'Malley D, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH, Safra T, Italiano A, Mileskin L, Xu L, Jin F, Norwood K, Maio M. 795MO Pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with microsatellite instability-high (MSI-H) advanced endometrial cancer (EC): Updated results from KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2021; 32:S730-S731.

Takahashi S, Mizuno N, Hasegawa K, Matsumoto K, Han S, Takatsuki T, Jin F, Nakagawa K. O19-4 takahashi Outcomes in Japanese patients with TMB-high and non-TMB-high solid tumors treated with pembrolizumab: KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2022; 33:S480.

Diaz LA, Le D, Maio M, Ascierto PA, Geva R, Motola-Kuba D, André T, Van Cutsem E, Gottfried M, Elez E, Delord J-P, Jäger D, Kim TW, Guimbaud R, Yoshino T, Chen M, Norwood K, Marinello P, Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of the phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Ann Oncol* 2019; 30:v475.

Marabelle A, Fakih MG, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller W, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord J-P, McWilliams RR, Aurora-Garg D, Chen M, Jin F, Norwood K, Bang Y-J. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumours treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2019; 30:v477-v478.

Diaz LA, Marabelle A, Kim TW, Geva R, Van Cutsem E, André T, Ascierto PA, Maio M, Delord J-P, Gottfried M, Guimbaud R, Jaeger D, Elez E, Yoshino T, Joe A, Lam B, Ding J, Pruitt S, Kang SP, Le DT. Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Oncol* 2017; 28:v128-v129.

Diaz LA, Marabelle A, Delord J-P, Shapira-Frommer R, Geva R, Peled N, Kim TW, Andre T, Cutsem EV, Guimbaud R, Jaeger D, Elez E, Yoshino T, Joe AK, Lam B, Gause CK, Pruitt SK, Kang SP, Le DT. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncol* 2017; 35(15).

Doniesienie konferencyjne poprzedzające włączonej do analizy publikację *O'Malley 2022a* (data odcięcia danych do analizy: 05.10.2020), niezawierające innych/nowych danych.

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych z MSI-H/dMMR aEC (dane dla subpopulacji japońskich chorych włączonych do badania KEYNOTE-158 z zaawansowanym guzem litym, w podziale na podgrupy wg statusu TMB).

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych z EC (dane dla szerszej populacji z guzami MSI-H/dMMR).

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych z MSI-H/dMMR aEC (dane dla szerszej populacji z kohort A-J, w podziale na podgrupy wg statusu TMB).

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych z aEC (dane dla szerszej populacji z guzami MSI-H/dMMR).

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych z aEC (dane dla szerszej populacji z guzami MSI-H/dMMR).

Bellone 2022

Roque DM, Bellone S, Siegel ER, Buza N, Bonazzoli E, Guglielmi A, Zammataro L, Nagarkatti N, Zaidi S, Lee J, Schwartz PE, Ratner E, Alexandrov LB, Iwasaki A, Kong Y, Song E, Dong W, Elvin JA, Choi J, Santin A. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSIH) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). *J Clin Oncol* 2021; 39(15 SUPPL).

Abstrakt konferencyjny poprzedzający publikację *Bellone 2022*, niezawierający nowych/innych danych.

Badania obserwacyjne

Bernard 2024

Bernard L, How JA, Euscher E, Patel SD, Yates MS, Jazaeri AA. Obesity is associated with improved progression-free survival in MSI-H endometrial cancer treated with pembrolizumab (2260). *Gynecol Oncol* 2023; 176:S291.

Abstrakt konferencyjny poprzedzający publikację *Bernard 2024*, niezawierający nowych/innych danych.

ECHO

Kelkar S, Corman S, Macahilig C, Prabhu V, Rusibamayila N, Odak S, Orłowski R, Duska L. Real-world patterns of care and outcomes in patients with microsatellite- instability high tumors in advanced endometrial cancer in the united states. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(SUPPL 1):A118.

Nie wyodrębniono danych dla podgrupy chorych leczonych pembrolizumabem, podano dane dla następujących podgrup: immunoterapia +/- chemioterapia, hormonoterapia, chemioterapia, inne

15.2 Opublikowane przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej

Aravantinou-Fatorou 2021

Aravantinou-Fatorou A, Andrikopoulou A, Lontos M, Fiste O, Georgakopoulou VE, Dimopoulos M-A, Gavriatopoulou M, Zagouri F. Pembrolizumab in endometrial cancer: Where we stand now (Review). *Oncol Lett* 2021; 22(6)

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- Dai 2022** Dai Y, Muaibati M, Xie W, Abasi A, Li K, Tong Q, Zhang T, Meng Y, Zhuang L, Huang X. PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Invest* 2022; 40(3):293-309
- Johnson 2023** Johnson RL, Ganesan S, Thangavelu A, Theophilou G, de Jong D, Hutson R, Nugent D, Broadhead T, Laios A, Cummings M, Orsi NM. Immune Checkpoint Inhibitors Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Advanced, Recurrent Endometrial Cancer: A Scoping Review with SWOT Analysis. *Cancers* 2023; 15(18)
- Kok 2022** Kok P-S, Antill YC, Scott CL, Lee CK. The impact of single agent PD-1 or PD-L1 inhibition on advanced endometrial cancers: meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(6)
- Maiorano 2022** Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol* 2022; 12
- Peng 2022** Peng H, He X, Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101(9):941-951
- Tinker 2023** Tinker AV, Dhani NC, Ghatage P, McLeod D, Samouëlian V, Welch SA, Altman AD. A rapidly evolving landscape: immune checkpoint inhibitors in pretreated metastatic endometrial cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15

15.1 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

- Anderson K, Eskander RN. Immune Checkpoint Inhibition in the Treatment of Gynecologic Cancer. *Curr Obstetrics and Gynecol Rep* 2018; 7(1):6-19
- Arend RC, Jones BA, Martinez A, Goodfellow P. Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease. *Gynecol Oncol* 2018; 150(3):569-580
- Bose CK. Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) in Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *Indian J Gynecol Oncol* 2022; 20(1)
- Chang E, Pelosof L, Lemery S, Gong Y, Goldberg KB, Farrell AT, Keegan P, Veeraraghavan J, Wei G, Blumenthal GM, Amiri-Kordestani L, Singh H, Fashoyin-Aje L, Gormley N, Kluetz PG, Pazdur R, Beaver JA, Theoret MR. Systematic Review of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Oncology: From Personalized Medicine to Public Health. *Oncologist* 2021; 26(10):e1786-e1799
- Chelariu-Raicu A, Mahdi H, Slomovitz BM. Changing treatments paradigms and role of immunotherapy in recurrent endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2022; 34(1):28-35
- Di Dio C, Bogani G, Di Donato V, Cuccu I, Muzii L, Musacchio L, Scambia G, Lorusso D. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2023; 169:27-33
- El-Ghazzi N, Durando X, Giro A, Herrmann T. Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on Pembrolizumab. *Oncotargets Ther* 2023; 16:359-369
- Favier A, Varinot J, Uzan C, Duval A, Brocheriou I, Canlorbe G. The Role of Immunohistochemistry Markers in Endometrial Cancer with Mismatch Repair Deficiency: A Systematic Review. *Cancers* 2022; 14(15)
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny opisujący stosowanie inhibitorów PD-1/PD-L1 w onkologii; celem opracowania był przegląd i podsumowanie wszystkich decyzji rejestracyjnych FDA dotyczących nowych wskazań dla inhibitorów PD-1/PD-L1 na przestrzeni 6 lat (od 4 września 2014 r. do 3 września 2020 r.), dla różnych układów narządów i rodzajów nowotworu. Nie przeprowadzono systematycznego przeglądu piśmiennictwa indeksowanego w bazach bibliograficznych - posługiwano się wyłącznie danymi zaczerpniętymi z dokumentów rejestracyjnych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, którego celem było podsumowanie obecnej wiedzy na temat roli markerów immunohistochemicznych (IHC) w identyfikacji guzów z dMMR w raku endometrium (EC); autorzy zaznaczają, że identyfikacja guzów dMMR, które występują u 13–30% wszystkich EC, stała się kluczowa dla pacjentek z rakiem jelita grubego i endometrium z punktu widzenia postępowania terapeutycznego, podejmowania decyzji klinicznych i rokowania. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa terapii stosowanych w EC.

- Gadducci A, Cosio S. Pharmacological treatment of advanced, persistent or metastatic endometrial cancer: State of the art and perspectives of clinical research for the special issue "diagnosis and management of endometrial cancer". *Cancers* 2021; 13(24)
- Gómez-Raposo C, Merino Salvador M, Aguayo Zamora C, García de Santiago B, Casado Sáenz E. Immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 161:103306
- Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020; 40:1-7
- Haslam A, Prasad V. The response rate by tumour type for tissue-agnostic approved drugs. *Eur J Cancer* 2023; 184:117-119
- Karpel H, Slomovitz B, Coleman RL, Pothuri B. Biomarker-driven therapy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(3):343-350
- Karpel HC, Slomovitz B, Coleman RL, Pothuri B. Treatment options for molecular subtypes of endometrial cancer in 2023. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2023; 35(3):270-278
- Mao Y, Xie H, Lv M, Yang Q, Shuang Z, Gao F, Li S, Zhu L, Wang W. The landscape of objective response rate of anti-PD-1/L1 monotherapy across 31 types of cancer: a system review and novel biomarker investigation. *Cancer Immunol Immunother* 2023; 72(7):2483-2498
- Marín-Jiménez JA, García-Mulero S, Matías-Guiu X, Piulats JM. Facts and Hopes in Immunotherapy of Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2022; 28(22):4849-4860
- Mo D-C, Luo P-H, Huang S-X, Wang H-L, Huang J-F. Safety and efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib versus pembrolizumab and lenvatinib monotherapies in cancers: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2021; 91
- Mollica V, Rizzo A, Marchetti A, Tateo V, Tassinari E, Rosellini M, Massara R, Santoni M, Massari F. The impact of ECOG performance status on efficacy of immunotherapy and immune-based combinations in cancer patients: the MOUSEION-06 study. *Clinical and Experimental Medicine* 2023; 23(8):5039-5049
- Mutlu L, Harold J, Tymon-Rosario J, Santin AD. Immune checkpoint inhibitors for recurrent endometrial cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(3):249-258
- Richardson M, Chase D M. Latest advances in immuno-oncology for endometrial cancer: single-agent and combination regimens. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2024; 36(1):1-8
- Rizzo A. Immune Checkpoint Inhibitors and Mismatch Repair Status in Advanced Endometrial Cancer: Elective Affinities. *J Clin Med* 2022; 11(13)
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – autorzy podali bazę i słowa kluczowe, ale nie przedstawili kryteriów selekcji ani wyników wyszukiwania; w publikacji nie podano, że jest to przegląd systematyczny - autorzy podali, że wykonali "research" a nie "systematic review". W opracowaniu w ocenie pembrolizumabu u chorych na EC przedstawiono jedynie wyniki badania KEYNOTE-158.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych). Danych w bazach bibliograficznych poszukiwano wyłącznie dla badań uwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych leków, nie podano kryteriów włączenia/wykluczenia.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie wtórne, przeprowadzone w celu opracowania kompleksowej charakterystyki biomarkerów odpowiedzi na terapię inhibitorami anty-PD-1/PD-L1, możliwych do zastosowania w praktyce klinicznej, na podstawie danych dotyczących 31 typów nowotworów złośliwych. Jednym z elementów przeprowadzonej analizy był systematyczny przegląd badań klinicznych, w których oceniono odpowiedź na leczenie inhibitorem anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii, w predefiniowanych populacjach (w tym z EC). Kryteriów włączenia do przeglądu nie spełniło jednak żadne badanie oceniające pembrolizumab w monoterapii u chorych z EC.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego pembrolizumabem z lenwatinibem w porównaniu do monoterapii tymi lekami u chorych z guzami litymi, w tym z EC. Nie włączono żadnych badań oceniających monoterapię pembrolizumabem u chorych na EC.
- Niewłaściwa populacja – publikacja prezentująca przegląd systematyczny przeprowadzony w szerokiej populacji chorych ze złośliwymi guzami litymi, w celu oceny związku stanu sprawności (ECOG) z wynikami leczenia immunoterapią. Wśród analizowanych podgrup nie wyodrębniono chorych z MSI-H/dMMR aEC leczonych pembrolizumabem w monoterapii (żadne badanie oceniające pembrolizumab w docelowej populacji nie spełniło kryteriów włączenia - włączano tylko badania z randomizacją).
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.
- Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – autorzy podali bazy i słowa kluczowe, ale nie przedstawili kryteriów selekcji ani wyników wyszukiwania, w publikacji nie podano, że jest to przegląd systematyczny - autorzy podali, że jest to "overview" a nie "systematic review". W opracowaniu w ramach oceny pembrolizumabu u chorych na EC przedstawiono jedynie

Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. An update on immune checkpoint therapy for the treatment of lynch syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2021; 14:181-197

Toboni MD, Powell MA. New Treatments for Recurrent Uterine Cancer. *Curr Oncol Rep* 2021; 23(12)

Turinetto M, Lombardo V, Pisano C, Musacchio L, Pignata S. Pembrolizumab as a single agent for patients with MSI-H advanced endometrial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(10):1039-1047

Wang L, Liu L, Huo D, Zhang Y. A comprehensive analysis of immunotherapy in advanced endometrial cancer (Review). *Oncology Letters* 2024; 27(2)

akapit o badaniu KEYNOTE-158 - publikacja nie wnosi żadnych istotnych dodatkowych informacji.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny oceniający skuteczność immunoterapii anty-PD-1/PD-L1, zarejestrowanych przez EMA i FDA, u chorych z zespołem Lyncha. Do przeglądu nie włączono żadnego badania klinicznego lub obserwacyjnego, oceniającego efektywność pembrolizumabu w monoterapii u chorych z EC (lub w podgrupie z EC); włączono tylko 1 opis pojedynczego przypadku chorej z EC leczonej ocenianą terapią.

Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.

Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.

Opracowanie wtórne, nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego – w publikacji nie podano informacji o wykonaniu przeglądu systematycznego ani o przeszukanych bazach danych.

15.2 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25 stycznia 2024 r.

Tabela 67. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	"Endometrial Neoplasms"[mh] AND endometrial cancer	26 550
#2	pembrolizumab[all] OR pembrolizumab[nm]	9709
#3	#1 AND #2	109

Tabela 68. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('endometrium cancer'/exp OR (endometrial AND cancer)) AND [embase]/lim	78 525
#2	'pembrolizumab'/exp AND [embase]/lim	39 087
#3	#1 AND #2	1030

Tabela 69. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	[mh "endometrial neoplasms"] OR endometrial cancer	3041
#2	pembrolizumab	3072
#3	#1 AND #2	76

15.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

15.3.1 Badania kliniczne (eksperymentalne)

15.3.1.1 KEYNOTE-158

Tabela 70. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania KEYNOTE-158.

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: <i>Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b</i> ; doniesienia konferencyjne: <i>O'Malley 2019, O'Malley 2022c</i> ; inne źródła: <i>EPAR Keytruda 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne II fazy, prospektywne, wielokohortowe typu koszykowego (ang. <i>basket trial</i>), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (pacjentki z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K pochodziły z 38 ośrodków w 15 krajach [<i>O'Malley 2022a</i>])		
	Sponsor	<i>Merck Sharp & Dohme LLC</i>	
Okres obserwacji	<p><u>Analizy w połączonych podgrupach pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC z kohort D i K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i>: mediana 24 mies. (zakres: 0,5; 34) [data odcięcia: 06.12.2018] <i>O'Malley 2022a</i>: mediana 42,6 mies. (zakres: 6,4; 56,1) – w populacji analizy skuteczności, uwzględniającej pacjentki, w przypadku których upłynęło ≥ 26 tyg. od daty włączenia [data odcięcia: 05.10.2020] <i>O'Malley 2022b</i>: mediana 14,2 mies. (zakres: 0,5; 56,1) – w populacji oceny PROs [data odcięcia: 05.10.2020] <i>O'Malley 2022c</i>: mediana 54,5 mies. (zakres: 14,7; 71,4) <p><u>Analizy w podgrupie z kohorty K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i>: mediana 16,6 mies. (zakres: 1,5; 51,7); średnia 28,3 mies. (SD: 21,1) – w populacji analizy skuteczności, uwzględniającej pacjentki, w przypadku których upłynęło ≥ 6 mies. od daty włączenia [data odcięcia: 05.10.2020] <i>EPAR Keytruda 2022</i>: mediana 21,9 mies. (zakres: 1,5; 64,0), średnia 28,3 mies. (SD: 21,1) – w populacji analizy skuteczności, uwzględniającej pacjentki, w przypadku których upłynęło ≥ 6 mies. od daty włączenia [data odcięcia: 15.10.2021] 		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Zgodnie z ostatnią dostępną wersją protokołu (nr 158-10) badanie miało być prowadzone w następujących 13 kohortach pacjentów, oznaczonych literami od A do M, wg rodzaju guza lub biomarkera (patrz: kryteria włączenia/wykluczenia), z czego poszukiwane chore z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC mogły zostać zakwalifikowane (jako podgrupa) do kohort D (EC), K (guzy MSI-H) lub L (guzy dMMR/MSI-H, kohorta chińska).</p> <p>Zaplanowano, że w okresie ok. 126 miesięcy do badania ogółem zostanie włączonych co najmniej 200, do maksymalnie około 1595 pacjentów. Początkowo miało zostać zrekrutowanych ok. 50 pacjentów z każdym typem guza (kohorty A-J), nieselekcjonowanych pod względem biomarkerów – łącznie ok. 500 osób. Następnie dopuszczono włączenie po ok. 50 dodatkowych pacjentów z każdym typem guza (kohorty A-J) – niezależnie od stanu biomarkerów lub na podstawie ekspresji wybranych biomarkerów w guzie – łącznie ok. 500 dodatkowych pacjentów. Ponadto przewidziano włączenie do badania maksymalnie ok. 350 pacjentów do kohorty K (guzy MSI-H), ok. 45 pacjentów do kohorty L (guzy dMMR/MSI-H, kohorta chińska) oraz do ok. 200 pacjentów do kohorty M (guzy TMB-H).</p> <p>Zgodnie z przyjętym schematem badawczym (<i>adaptive design</i>), w protokole dopuszczono możliwość modyfikacji wielkości próby odpowiednio do wyników analiz śródkresowych.</p>		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

W protokole nie podano jakichkolwiek założeń dotyczących mocy statystycznej zaplanowanych oszacowań.

Analiza statystyczna

- Cele i hipotezy badania sformułowano w odniesieniu do mieszanej populacji („koszyka”) pacjentów z różnymi typami guzów (łącznie populacje kohort A-J, A-K lub A-M, w zależności od celu) oraz, odrębnie, dla kohort L i M (patrz: kryteria włączenia/wykluczenia).
- Zaplanowano wielokrotne analizy śródkresowe, bez korekty ryzyka błędu I rodzaju związanego z wielokrotnym testowaniem (*adaptive design*).
- Zgodnie z protokołem badania w analizach skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę pembrolizumabu, zgodnie z otrzymanym leczeniem – populacja ASaT (ang. *All Subjects as Treated*), z wyjątkiem oceny DoR, w której uwzględniano tylko chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. *responders*). Do uwzględnienia danego pacjenta w ocenie parametrów laboratoryjnych i funkcji życiowych konieczna była dostępność wyników przynajmniej jednego pomiaru dokonanego po podaniu co najmniej jednej dawki leku, a w ocenie zmian względem wartości wyjściowych – także dostępność wartości wyjściowej danego parametru.
- Niektóre prezentowane analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zawężonej względem ASaT: W analizie skuteczności w populacji MSI-H/dMMR opisanej w publikacji *Maio 2022* i w *EPAR Keytruda 2022* uwzględniono pacjentki, które przyjęły ≥ 1 dawkę pembrolizumabu i zostały włączone do badania ≥ 6 miesięcy przed odcięciem danych do analizy. W analizie skuteczności w populacji MSI-H/dMMR aEC opisanej w publikacji *O'Malley 2022a* uwzględniono pacjentki, które przyjęły ≥ 1 dawkę pembrolizumabu i zostały włączone do badania ≥ 26 tygodni przed odcięciem danych do analizy.
- W ocenie odsetka odpowiedzi (ORR) szacowano 95% CI metodą Cloppera i Pearsona (ang. *exact Clopper-Pearson CIs*).
- Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (DoR, PFS, OS) analizowano metodą Kaplana-Meiera.
- Jakość życia (wyniki w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 oraz EuroQoL EQ-5D) prezentowano jako średnie z miarą rozrzutu oraz proporcje pacjentów z wynikami w określonych zakresach (poprawa/pogorszenie/wyniki stabilne). Zmiany punktacji w kwestionariuszach oceny QoL, zachodzące w czasie 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia były analizowane w modelu dla pomiarów powtarzanych.
- Planowana analiza statystyczna nie obejmowała testów istotności statystycznej.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *Objective Response Rate*) – proporcja pacjentów, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1 w dowolnym momencie badania; w analizie głównej (ang. *primary analysis*) uwzględniono wyniki niezależnej, centralnej oceny radiologicznej (ang. *independent central radiologic review*), z potwierdzeniem – zgodnie z wymogami RECIST 1.1; pacjentki z odpowiedzią nieznaną lub brakiem wyniku oceny odpowiedzi były zaliczane do chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Ocena radiologiczna (TK – preferowana lub MRI) była wykonywana co 9 tygodni przez rok, a następnie co 12 tygodni.

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *Duration of Response*) – czas od pierwszego, udokumentowanego wystąpienia odpowiedzi całkowitej lub częściowej do pierwszej udokumentowanej oznaki progresji, lub do zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze), oceniany w podgrupie chorych, u których wystąpiła odpowiedź całkowita lub częściowa według kryteriów RECIST 1.1 w centralnej ocenie radiologicznej; pacjentki, które w momencie odcięcia danych do analizy żyły, nie były w progresji, nie rozpoczęły kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, ani nie zostały utracone z obserwacji uznawano za chore z odpowiedzią utrzymującą się w momencie analizy.
- Przeżycie bez progresji (PFS, ang. *Progression-Free Survival*) – czas od dnia alokacji pacjenta (tj. otrzymanie przez pacjenta numeru nadanego przez system IVRS i pierwszej dawki leku) do pierwszej udokumentowanej progresji choroby wg kryteriów RECIST 1.1, w centralnej ocenie radiologicznej, lub do zgonu z dowolnej przyczyny (w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze); w przypadku braku udokumentowanej daty progresji lub zgonu PFS było cenzorowane w dniu ostatniej odpowiedniej oceny.
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*) – czas od dnia alokacji pacjenta (otrzymania pierwszej dawki leku) do zgonu z dowolnej przyczyny; obserwacje pacjentów żyjących w dniu analizy były cenzorowane w dniu ostatniego znanego kontaktu. Po przerwaniu leczenia w badaniu ocenę przeżycia kontynuowano, z weryfikacją statusu przeżycia pacjenta co 12 tygodni.

Punkty końcowe

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

Punkty końcowe bezpieczeństwa: pierwszorzędowymi punktami końcowymi bezpieczeństwa były zdarzenia niepożądane (AEs, ang. *Adverse Events*), stopniowane zgodnie z kryteriami CTCAE (wersja 4.0). Bezpieczeństwo oceniano poprzez ilościową ocenę toksyczności i nasilenia AEs doświadczanych przez pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab, w tym ocenę ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*) oraz zdarzeń szczególnie interesujących z perspektywy klinicznej (ECIs, ang. *Events of Clinical Interest*). Występowanie AEs monitorowano w trakcie badania, a SAEs także przez 30-90 dni po ukończeniu leczenia pembrolizumabem. W publikacjach opisujących wyniki leczenia w subpopulacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC dostępne były dane dotyczące AEs związanych z leczeniem (TRAEs) oraz AEs o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związanych z wlewem (nie podano informacji o częstości AEs bez względu na związek z leczeniem ani SAEs).

Eksploacyjne punkty końcowe:

- **PFS, ORR i DoR wg kryteriów irRECIST** – ocena zgodna z RECIST 1.1, z wyjątkiem konieczności potwierdzenia progresji choroby co najmniej 4 tyg. po pierwotnym stwierdzeniu PD, u chorych, którzy pozostali w leczeniu pomimo wstępnych dowodów PD wg RECIST 1.1; pacjenci ocenieni wg kryteriów irRECIST, którzy przerwali leczenie po potwierdzeniu PD wg irRECIST, byli zaliczani do chorych z PD w dniu pierwotnego stwierdzenia PD. W publikacjach opisujących wyniki leczenia w subpopulacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC nie zidentyfikowano wyników oceny tego punktu końcowego.
- **Jakość życia** – zmiana wyniku oceny w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D, pomiędzy wartościami wyjściowymi a wynikami w trakcie leczenia oraz po 30 dniach od zakończenia leczenia, a także proporcje pacjentów, u których doszło do poprawy, pogorszenia lub wyniki pozostały stabilne względem stanu wyjściowego.

Interwencja i komparatory

W badaniu testowano pembrolizumab w monoterapii, we wlewach dożylnych, w jednym z dwóch następujących schematów dawkowania (w zależności od kohorty):

- **pembrolizumab 200 mg:** pembrolizumab w jednorazowej dawce 200 mg, podawany co 3 tygodnie (q3w), w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu – w kohortach od A do L;
- **pembrolizumab 400 mg** – pembrolizumab w jednorazowej dawce 400 mg, podawany co 6 tygodni (q6w), w dniu 1 każdego 6-tygodniowego cyklu – tylko w kohorcie M (w związku z czym ta interwencja nie była oceniana u chorych w poszukiwanej grupie MSI-H/dMMR aEC).

Opisane wyżej interwencje stosowano w kohortach różniących się klinicznymi kryteriami włączenia, obie stanowiły interwencje eksperymentalne i nie stanowiły one wobec siebie komparatorów (badanie bez grupy kontrolnej).

Rozpoczęcie leczenia: Leczenie pembrolizumabem było rozpoczynane w dniu alokacji do badania (maksymalnie – do 3 dni od dnia alokacji).

Zakończenie leczenia: Leczenie mogło być kontynuowane do:

- udokumentowanej progresji choroby,
- nieakceptowalnej toksyczności,
- wystąpienia współistniejącej choroby uniemożliwiającej stosowanie ocenianego leczenia,
- zakończenia leczenia decyzją badacza;
- wycofania zgody na leczenie w badaniu przez pacjenta;
- ciąży u pacjentki;
- nieprzestrzegania zaleceń leczenia lub procedur wymaganych protokołem badania;
- przyjęcia 35 cykli [200 mg q3w] pembrolizumabu (około 2 lat leczenia) – z możliwością otrzymania kolejnego kursu leczenia (patrz niżej: możliwość powtórzenia leczenia);
- przerwania leczenia z przyczyn administracyjnych.

Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź mogli przerwać leczenie po przyjęciu ≥ 8 dawek [200 mg q3w] pembrolizumabu. Pacjenci, u których doszło do potwierdzonej progresji choroby, lecz nadal odnosili kliniczną korzyść z leczenia, bez dodatkowego zwiększenia masy nowotworu, mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem.

Możliwość powtórzenia leczenia (*re-treatment*): protokół badania dopuszczał możliwość podania, decyzją badacza, drugiego kursu leczenia pembrolizumabem, do 17 podań (ok. roku leczenia w ramach re-terapii), o ile badanie wciąż trwało, w przypadku pacjentek, u których doszło do progresji choroby i które (≥ 1 poniższych):

- przyjęły pełny kurs pembrolizumabu (35 podań);
- przerwały leczenie przed otrzymaniem pełnego kursu (35 podań) z przyczyn innych niż PD lub nietolerancja leczenia;
- uzyskały CR i przerwały udział w badaniu.

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

Modyfikacja leczenia: W protokole badania określono szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności, w tym wstrzymanie podania kolejnej dawki pembrolizumabu lub całkowite przerwanie leczenia, a w przypadku wystąpienia immunozależnych AEs – także leczenie kortykosteroidami.

Jednoczesne stosowanie innych terapii w okresie leczenia w badaniu:

- niedozwolone było jednoczesne stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej, leków biologicznych, innej immunoterapii, terapii eksperymentalnych innych niż pembrolizumab, radioterapii, żywych szczepionek, glikokortykosteroidów (z wyjątkiem wziewnych GKS stosowanych w ramach stabilnego schematu leczenia astmy lub POChP oraz z wyjątkiem GKS stosowanych w celu modulowania AEs o podejrzewaną etiologię immunologiczną); jako wyjątek mogła być dozwolona hormonoterapia lub napromienianie wybranych zmian objawowych lub mózgu;
- inne terapie mogły być stosowane, decyzją badacza, jeśli zostało to uznane za konieczne dla dobrostanu pacjenta, z zachowaniem lokalnych standardów opieki.

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18 lat lub powyżej. ▪ Potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie zaawansowanego (nieresekcyjnego i/lub przerzutowego), nieuleczalnego guza łitego (z wyłączeniem nowotworów okrężnicy). ▪ Progresa choroby w trakcie wcześniejszego leczenia standardowego pierwszej linii; włączano pacjentów, u których doszło do progresji lub nietolerujących terapii o wykazanej skuteczności klinicznej; nie określono maksymalnej liczby wcześniejszych terapii; wcześniejsze leczenie neoadiuwantowe lub adiuwantowe mogło nie być traktowane jako leczenie standardowe pierwszej lub drugiej linii, o ile nie zostało ukończone do 12 miesięcy przed wystąpieniem aktualnej wznowy. ▪ Rozpoznanie jednego z następujących, zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) typów guza (pacjentów kwalifikowano do kohort oznaczonych kolejnymi literami alfabetu; podkreśleniem zaznaczono kohorty, do których mogły być kwalifikowane chore z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC): <ul style="list-style-type: none"> A – rak płaskonabłonkowy odbytu; B – rak dróg żółciowych (z wyłączeniem guzów brodawki Vater); C – guzy neuroendokrynne, dobrze i średnio zróżnicowane, płuca, wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego, okrężnicy, odbytnicy lub trzustki; D – rak endometrium (z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego); E – rak płaskonabłonkowy szyjki macicy; F – rak płaskonabłonkowy sromu; G – drobnokomórkowy rak płuca; H – międzybłonniak opłucnej; I – rak tarczycy; J – rak gruczołów ślinowych (z wyłączeniem mięsaków i guzów pochodzenia mezenchymalnego); K – <u>jakikolwiek zaawansowany guz lity MSI-H, z wyłączeniem raka jelita grubego</u> (po zakwalifikowaniu pierwszych 100 pacjentów dalszy nabór do tej kohorty był ograniczony do maksymalnie 20 chorych z danym typem guza MSI-H); L – <u>jakikolwiek zaawansowany guz lity dMMR lub MSI-H u pacjenta pochodzenia chińskiego z Chin kontynentalnych</u> (jednocześnie pacjenci pochodzenia chińskiego z Chin kontynentalnych nie mogli być kwalifikowani do kohort A-K ani M), przy czym pacjenci z rakiem okrężnicy musieli spełnić dodatkowe kryteria [które tu pominięto]; M – <u>jakikolwiek zaawansowany guz lity TMB-H</u> (≥ 10 mut/Mb w badaniu molekularnym F1CDx), po niepowodzeniu co najmniej 1 terapii systemowej, z wykluczeniem guzów dMMR/MSI-H. ▪ Udostępnienie próbki tkanki guza do analizy biomarkerów, możliwej do oceny, pobranej z guza, który nie był uprzednio poddany napromienianiu; przesłana próbka musiała być w całości pobrana z pojedynczego guza, w ilości i jakości wystarczającej do oceny wszystkich wymaganych biomarkerów głównych (tj. ekspresji PD-L1, punktacji GEP i statusu MSI-H). ▪ Po wejściu rekrutacji do kohort A-J w fazę „<i>biomarker enrichment</i>”: obecność guza z dodatnim wynikiem oceny jednego lub większej liczby głównych biomarkerów (tj. ekspresji PD-L1 w określonym odsetku komórek guza, określonej, minimalnej punktacji GEP lub statusu MSI-H), na podstawie oceny w centralnym laboratorium. ▪ Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), w niezależnej, centralnej ocenie radiologicznej. ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1. ▪ Oczekiwane przeżycie ≥ 3 miesiące.

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

Kryteria wykluczenia

- Zachowana czynność narządów, wg wskaźników laboratoryjnych:
 - szpik kostny: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$; PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; Hgb $\geq 9,0\ \text{g/dl}$ lub $\geq 5,6\ \text{mmol/l}$ (bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 2 tygodni);
 - nerki: kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ albo zmierzony lub szacowany klirens kreatyniny $\geq 60,0\ \text{ml/min}$ u chorego ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$ (wg normy w danym laboratorium);
 - wątroba: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ u chorych z całkowitą bilirubiną $> 1,5 \times \text{GGN}$;
 - krzepnięcie: INR lub PT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, o ile pacjent nie przyjmuje leczenia antykoagulacyjnego – tak długo, jak PT i PTT pozostają w terapeutycznym zakresie przewidzianym dla leków antykoagulacyjnych; aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, o ile pacjent nie przyjmuje leczenia antykoagulacyjnego – tak długo, jak PT i PTT pozostają w terapeutycznym zakresie przewidzianym dla leków antykoagulacyjnych.
- W przypadku kobiet: brak ciąży lub karmienia piersią; w przypadku kobiet zdolnych do rozrodu – stosowanie wysoce efektywnych metod antykoncepcyjnych lub abstynencji seksualnej; w przypadku płodnych mężczyzn: stosowanie odpowiednich, określonych w protokole metod zapobiegania zapłodnieniu.
- Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek przeciwciałem monoklonalnym lub terapia eksperymentalna w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub nieustąpienie AEs spowodowanych stosowaniem przeciwciała monoklonalnego (do ≤ 1 stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego).
- Chemioterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej lub radioterapia w ciągu 2 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w badaniu lub nieustąpienie AEs spowodowanych stosowaniem tych terapii (do ≤ 1 stopnia nasilenia lub stanu wyjściowego, z wyjątkiem neuropatii lub łysienia – do ≤ 2 stopnia).
- Niedobory odporności lub stosowanie steroidów systemowych w ciągu tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia w badaniu.
- Aktywna choroba autoimmunologiczna, wymagająca leczenia systemowego, w ciągu ostatnich 2 lat (z wyjątkiem leczenia zastępczego – tyroksyną lub insuliną – lub leczenia zastępczego kortykosteroidami w dawkach fizjologicznych, z powodu niedoczynności kory nadnerczy/przysadki).
- Inny znany nowotwór złośliwy w okresie 2 lat poprzedzających włączenie do badania, z wyjątkiem leczonego radykalnie raka podstawnkomórkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry i/lub poddanych radykalnej resekcji raków *in situ* (odstępstwa od tego mogły zostać dopuszczone w przypadku chorych z udokumentowanym zespołem Lyncha lub innymi defektami mechanizmów naprawy DNA).
- Znane, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (pacjenci z uprzednio leczonymi przerzutami do mózgu mogli być włączani do badania pod warunkiem stabilności przerzutów, braku nowych zmian lub powiększania się dotychczas stwierdzanych zmian oraz niestosowania steroidów w ciągu co najmniej ostatniego tygodnia) i/lub nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych (bez wyjątków).
- Znany guz wielopostaciowy pnia mózgu.
- W wywiadzie nieinfekcyjne zapalenie płuc, które wymagało stosowania steroidów lub toczące się zapalenie płuc.
- Aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego.
- Przebyte lub obecne: stan, terapia, nieprawidłowość laboratoryjna, które mogłyby zakłócić ocenę wyników badania lub uczestnictwo pacjenta w badaniu w przewidzianym czasie jego trwania; lub udział w badaniu nie jest w najlepiej pojętym interesie pacjenta (w opinii badacza).
- Znane zaburzenia psychiatryczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych, które mogłyby zakłócać zdolność pacjenta do postępowania zgodnie z wymogami badania.
- Ciąża, karmienie piersią lub plany poczęcia dziecka w przewidywanym okresie trwania badania (licząc od wizyty skriningowej do 120 dni po ostatniej dawce leku).
- Wcześniejszy udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym pembrolizumabu lub wcześniejsze leczenie anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PDL2 lub jakąkolwiek innym immunomodulującym przeciwciałem monoklonalnym (w tym ipilimumabem lub innym przeciwciałem lub lekiem swoiście ukierunkowanym na szlaki ko-stymulacji komórek T lub punktów kontrolnych układu odpornościowego).
- Znane zakażenie HIV, HBV lub HCV.
- Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających planowane rozpoczęcie leczenia w badaniu.
- Poważna nadwrażliwość (w stopniu ≥ 3) na pembrolizumab i/lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

- Aktywna gruźlica w wywiadzie.
- Przyjęty allogeniczny przeszczep tkanki lub narządu litego.
- Rozpoznanie czerniaka lub NDRP (możliwość kwalifikacji wyłącznie do kohorty M).

Populacje/podgrupy ekstrahowane z poszczególnych publikacji

- Połączone podgrupy pacjentek z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K: *Marabelle 2020, O'Malley 2019, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b, O'Malley 2022c*
- Podgrupa z EC z kohorty K: *Maio 2022, EPAR Keytruda 2022*

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Stadium choroby, n (%)	Stan sprawności ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)	Ekspresja PD-L1†, n (%)	Wyjściowa kohorta, n (%)
Połączone podgrupy z kohort D i K								
<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i> (N = 49)	65 (42; 86)	bd.	0: 24 (49%) 1: 25 (51%)	≥2: 24 (49%)	bd.	bd.	bd.	D: 11 (22%) K: 38 (78%)
<i>O'Malley 2022a: wszystkie pacjentki</i> (N = 90)	64 (42; 86)	M0: 4 (4%) M1: 86 (96%)	0: 35 (39%) 1: 55 (61%)	0: 1 (1%) 1: 46 (51%) 2: 20 (22%) 3: 14 (16%) 4: 6 (7%) ≥5: 3 (3%)	61 (68%)	56 (71%)	PD-L1(+): 17 (19%) PD-L1(-): 6 (7%) bd.: 67 (74%)	D: 11 (12%) K: 79 (88%)
<i>O'Malley 2022a: populacja analizy skuteczności</i> (N = 79)	64 (42; 86)	M0: 4 (5%) M1: 75 (95%)	0: 31 (39%) 1: 48 (61%)	0: 0 1: 38 (48%) 2: 19 (24%) 3: 13 (16%) 4: 6 (8%) ≥5: 3 (4%)	56 (71%)	71 (90%)	PD-L1(+): 17 (22%) PD-L1(-): 6 (8%) bd.: 56 (71%)	D: 11 (14%) K: 68 (86%)
<i>O'Malley 2022c</i> (N = 94)	64 (42; 86)	M0: 4 (4%) M1: 90 (96%)	0: 42 (45%) 1: 52 (55%)	0: 0 1: 49 (52%) 2: 21 (22%) 3: 15 (16%) ≥4: 9 (10%)	63 (67%)	81 (86%)	bd.	D: bd. K: bd.
Podgrupa z kohorty K [^]								
<i>EPAR Keytruda 2022</i> (N = 83)	64 (42; 86)	M0: 2 (2%) M1: 81 (98%)	0: 38 (46%) 1: 45 (54%)	0: 0 1: 44 (53%) 2: 20 (24%) 3: 13 (16%) 4: 5 (6%) ≥5: 1 (1%)	54 (65%)	71 (86%)	PD-L1(+): 10 (12%) PD-L1(-): 2 (2%) bd.: 71 (86%)	K: 83 (100%)
† PD-L1(+) – łączny wynik dodatni (ang. CPS – <i>Combined Positive Score</i>) ≥1; PD-L1(-) – CPS <1								
[^] charakterystyka wyjściowa podgrupy z MSI-H/dMMR aEC była dostępna wyłącznie dla populacji analizy z datą odcięcia 15.10.2021 (dane z EPAR)								
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy – badanie bez grupy kontrolnej.							
Przeptyw chorych	Skryning	Pacjentki z MSI-H/dMMR aEC, które przyjęły ≥1 dawkę pembrolizumabu						

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

		Pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę pembrolizumabu	N	Analiza bezpieczeństwa, n (%)	Analiza skuteczności, n (%)
Połączone podgrupy z kohort D i K					
<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i>	bd.	233 [pacjenci z zaawansowanymi guzami MSI-H/dMMR z kohort A-K]	49	nd.†	49 (100%*)
<i>O'Malley 2022a</i>	bd.	90 [pacjentki z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K]	90	90 (100%*)	79 (87,8%*)
<i>O'Malley 2022b</i>				nd.	84 (93,3%*)^
<i>O'Malley 2022c</i>	bd.	94 [pacjentki z MSI-H/dMMR aEC z kohort D i K]	94	94 (100%)	94 (100%)
Podgrupa z kohorty K					
<i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i>	bd.	351 [pacjenci z zaawansowanymi guzami MSI-H/dMMR – kohorta K]	79	nd.†	68 (86,1%*)
<i>EPAR Keytruda 2022</i>	bd.	bd.	bd.	nd.	83 (bd.)

* obliczono na podst. dostępnych danych;

† nie wyodrębniono wyników oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych z aEC;

^ ocena QoL

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i> (podgrupy z ko- hort D i K, data odcięcia 06.12.2018) N = 49	<i>O'Malley 2022a</i> (podgrupy z ko- hort D i K, data odcięcia 05.10.2020) N = 79	<i>O'Malley 2022c</i> (podgrupy z ko- hort D i K, data odcięcia 12.01.2022) N = 94	<i>Maio 2022, EPAR Keytruda 2022</i> (podgrupa z ko- horty K, data od- cięcia 05.10.2020) N = 68	<i>EPAR Keytruda 2022</i> (podgrupa z ko- horty K, data od- cięcia 15.10.2021) N = 83
Zgon, n (%)	bd.	29 (37%)	41 (44%)	23 (33,8%)	32 (38,6%)
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (27,2; NO)	NO (27,2; NO)	65,4 (29,5; NO)	NO (32,4; NO)	NO (48,0; NO)
OS, %†	6 miesięcy	–	–	85,3%	85,5%
	1 rok	73%	69%	70%	73,6%
	18 miesięcy	–	–	–	71,7%
	2 lata	–	64%	64%	66,9%
	3 lata	–	60%	59%	62,1%
	4 lata	–	60%	59%	–
Progresja lub zgon, n (%)	bd.	45 (57%)	58 (62%)	39 (57,4%)	51 (61,4%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	25,7 (4,9; NO)	13,1 (4,3; 34,4)	13,1 (4,3; 25,7)	13,1 (4,9; 34,4)	13,1 (4,9; 25,7)
PFS, %†	6 miesięcy	–	–	–	61,8%
		–	–	–	60,0%

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

	1 rok	–	51%	50%	51,8%	50,9%
	18 miesięcy	–	–	–	44,7%	44,8%
	2 lata	–	41%	41%	39,6%	39,0%
	3 lata	–	37%	37%	33,9%	–
	4 lata	–	37%	37%	–	–
ORR, n (%) [95% CI]	28* (57,1%) [42,2%; 71,2%]	38 ^g (48%) [37%; 60%]	47 (50,0%) [39,5%; 60,5%]	33 (48,5%) [36,2%; 61,0%]	42 (50,6%) [39,4%; 61,8%]	
DCR, n (%) [95% CI]	36* (73%)	52 (66%*)	64 (68%*)	46 (67,6%) [55,2%; 78,5%]	58 (69,9%) [58,8%; 79,5%]	
CR	8 (16%)	11 ^f (14%)	15 (16%)	10 (14,7%) [7,3%; 25,4%]	13 (15,7%) [8,6%; 25,3%]	
PR	20 (41%)	27 (34%)	32 (34%)	23 (33,8%) [22,8%; 46,3%]	29 (34,9%) [24,8%; 46,2%]	
BOR, n (%) [95% CI]	8 (16%)	14 ^h (18%)	17 (18%)	13 (19,1%) [10,6%; 30,5%]	16 (19,3%) [11,4%; 29,4%]	
PD	bd.	23 (29%)	26 (28%)	19 (27,9%) [17,7%; 40,1%]	22 (26,5%) [17,4%; 37,3%]	
Nieosiągalna ocena	bd.	1 (1%)	1 (1%)	1 (1,5%) [0,0%; 7,9%]	1 (1,2%) [0,0%; 6,5%]	
Nie oceniono	bd.	3 (4%)	3 (3%)	2 (2,9%) [0,4%; 10,2%]	2 (2,4%) [0,3%; 8,4%]	
TTR, mediana (zakres) ^a [mies.]	–	2,3 (1,3; 10,6)	–	2,1 (1,3; 10,6)	2,1 (1,3; 12,7)	
DoR, mediana (zakres) ^a [mies.]	NO [2,9; 27,0+]	NO (2,9; 49,7+)	63,2 (2,9; 63,2)	NO (2,9; 47,1+)	NO (2,9; 60,4+)	
Długotrwała (≥9 mies.) odpowiedź, n/N (%) ^a	26/28 (93%)	–	–	–	–	
6 mies.	–	–	–	90,5%	90,4%	
≥1 rok	–	88%	87%	86,0%	84,9%	
≥18 mies.	–	–	–	67,1%	65,4%	
≥2 lata	–	73%	71%	67,1%	65,4%	
≥3 lata	–	68%	66%	61,0%	59,9%	
≥4 lata	–	–	66%	–	–	
Zmniejszenie rozmiarów guza, n/N (%) [‡]	37/47 (78,7%*)	56/75 (75%)	–	50/65 (76,9%)*	–	
Zmniejszenie rozmiarów guza o ≥30%, n/N (%) [‡]	33/47 (70,2%*)	–	–	41/65 (63,1%)*	–	

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

„+” od czasu ostatniej oceny odpowiedzi nie doszło do progresji choroby;

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† estymator Kaplana-Meiera;

^ analizowano w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR);

‡ dane dotyczące redukcji rozmiarów guza podano dla populacji chorych, dla których dostępne były dane dotyczące zmiany rozmiarów guza względem stanu wyjściowego

Punkt końcowy		<i>O'Malley 2022b</i> (podgrupy z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020)
	GHS/QoL	6,08 (0,71; 11,46)
	Funkcjonowanie fizyczne	1,90 (-3,08; 6,89)
	Pełnienie ról społecznych	-0,26 (-6,27; 5,74)
	Funkcjonowanie emocjonalne	3,31 (-1,87; 8,48)
	Pamięć i koncentracja	-0,00 (-5,00; 5,00)
Średnia (95% CI) zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, po 9 tygodniach obserwacji [pkt]; N = 63	Funkcjonowanie społeczne	3,97 (-3,48; 11,42)
	Zmęczenie	-1,23 (-6,74; 4,27)
	Nudności i wymioty	1,85 (-2,74; 6,44)
	Ból	-12,17 (-19,53; -4,81)
	Duszności	2,65 (-2,42; 7,71)
	Bezsensowność	-7,94 (-14,46; -1,41)
	Utrata apetytu	-5,29 (-12,71; 2,13)
	Zaparcia	-2,12 (-9,93; 5,70)
	Biegunka	-1,59 (-7,31; 4,14)
	Trudności finansowe będące konsekwencją choroby	-3,70 (-9,16; 1,76)
Zmiana wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, po 9 tygodniach obserwacji, n (%); N = 84	Poprawa o ≥10 pkt	24 (29%)
	Stabilizacja (zmiana o <10 pkt)	30 (36%)
	Poprawa lub stabilizacja	54 (64%)
	Pogorszenie o ≥10 pkt	9 (11%)
Średnia (95% CI) zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-3L, po 9 tygodniach obserwacji [pkt]; N = 65	EQ-5D-3L VAS	6,00 (2,25; 9,75)
	EQ-5D-3L Index	0,04 (-0,01; 0,08)

Analiza bezpieczeństwa

Punkt końcowy, n (%)	<i>Marabelle 2020, O'Malley 2019</i> (podgrupy z kohort D i K, data odcięcia 06.12.2018) N = 49	<i>O'Malley 2022a</i> (podgrupy z kohort D i K, data odcięcia 05.10.2020) N = 90	<i>O'Malley 2022c</i> (podgrupy z kohort D i K, data odcięcia 12.01.2022) N = 94
TRAE	39 (80%)	68 (76%)	71 (76%)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

	TRAE 5 stopnia (zgon)	0	0	0
	TRAE 3 lub 4 stopnia	8* (16%)	11 (12%)	13 (14%)
	TRAE prowadzące do przerwania leczenia	bd.	6 (7%)	8 (9%)
Najczęstsze TRAE	Świąd	–	22 (24%)	24 (26%)
	Zmęczenie	13* (26%)	19 (21%)	19 (20%)
	Biegunka	12* (24%)	14 (16%)	16 (17%)
Najczęstsze TRAE w 3–4 st. nasilenia	Hiperglikemia	–	2 (2%)	–
	Zmniejszenie liczby limfocytów	–	2 (2%)	–
	Zwiększenie aktywności transaminaz	–	2 (2%)	–
	≥1 imAE lub reakcja związana z wlewem	–	25 (28%)	28 (30%)
	≥1 imAE prowadzące do przerwania leczenia	–	2 (2%)	bd.
	imAE lub reakcja związana z wlewem w st. 3 lub 4	–	6 (7%)	8 (9%)
Najczęstsze imAEs	Niedoczynność tarczycy	–	13 (14%)	15 (16%)
	Nadczynność tarczycy	–	7 (8%)	7 (7%)
	Zapalenie jelita grubego	–	3 (3%)	4 (4%)
	Poważne (ang. <i>severe</i>) reakcje skórne	–	2 (2%)	3 (3%)
	Reakcja związana z wlewem	–	4 (4%)	3 (3%)

* obliczono na podst. dostępnych danych

Uwagi

- **Ramy czasowe badania:** Dane dotyczące poszukiwanej populacji chorych z MSI-H/dMMR aEC opublikowano w różnych podgrupach pacjentek włączonych do badania KEYNOTE-158, w zależności od wyjściowej kohorty/kohort oraz dat odcięcia danych do analizy (patrz wyżej, wiersze: „Okres obserwacji” i „Kryteria wyboru pacjentów do analiz we włączonych publikacjach”). Poszczególne publikacje obejmowały analizy danych chorych włączonych do badania w następujących przedziałach czasowych: *Marabelle 2020, O'Malley 2019* – 01.02.2016–08.05.2018, *Maio 2022* – 19.02.2016–01.10.2020, *O'Malley 2022a* i *O'Malley 2022b* – 01.02.2016–23.09.2020, *O'Malley 2022c* – nie podano; *EPAR Keytruda 2022* – nie podano. Zgodnie z informacjami zawartymi w rejestrze *ClinicalTrials.gov* badanie KEYNOTE-158 jest nadal w toku i kontynuuje rekrutację pacjentów; przewidywana data zakończenia oceny głównych wyników, jak i data zakończenia badania to obecnie 02.10.2026 r. (*NCT02628067*, stan na dzień 06.12.2023 r.); przy tym rekrutacja do kohorty K już osiągnęła założoną protokołem liczbę 350 chorych z różnymi guzami MSI-H (N = 351 w analizie przy dacie odcięcia 05.10.2020 r.; *EPAR Keytruda 2022*).
- **Źródła danych:** Poszukiwane dane dotyczące subpopulacji z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC zidentyfikowano w 4 artykułach pełnotekstowych *Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b* i *Maio 2022*; ponadto uzupełniające lub nowe dane zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych *O'Malley 2019* i *O'Malley 2022c* oraz w raporcie z oceny rejestracyjnej EMA (*EPAR Keytruda 2022*).
- **Alokacja pacjentów do grup:** Badanie jednoramienne, wielokohortowe. Alokacji pacjentów do poszczególnych kohort badania dokonywano przy użyciu centralnego systemu komputerowego IVRS/IWRS (ang. *interactive voice response system / integrated web response system*). Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu nie przeprowadzono procedury randomizacji, ani stratyfikacji – pacjenci mogli zostać przypisani do jednego z dwóch schematów dawkowania pembrolizumabu, odpowiednio do kryteriów włączenia do poszczególnych kohort (patrz wyżej, wiersze: „Interwencja i komparatory” oraz „Kryteria włączenia”).
- **Analiza wyników:** wyniki analizowano zgodnie z otrzymanym leczeniem, tj. u chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu w badaniu (ASaT, ang. *All Subjects as Treated*); dodatkowo do analiz skuteczności w publikacjach *Maio 2022, EPAR Keytruda 2022* i *O'Malley 2022a* selekcjonowano pacjentki włączone w określonym czasie (tj. przyjmowano minimalny wymagany czas od włączenia do badania do daty odcięcia danych do analizy) – szczegółowe informacje:

KEYNOTE-158 (NCT02628067, 2015-002067-41; publikacje: *Maio 2022, Marabelle 2020, O'Malley 2022a, O'Malley 2022b*; doniesienia konferencyjne: *O'Malley 2019, O'Malley 2022c*; inne źródła: *EPAR Keytruda 2022*)

patrz wyżej, wiersz „Analiza statystyczna”. Ponadto w analizach odpowiedzi na leczenie uwzględniano chore, u których ocena odpowiedzi była możliwa do przeprowadzenia (ang. *evaluable patients*); w ocenie DoR – wyłącznie chore, u których uzyskano CR lub PR; a w ocenie jakości życia – chore, dla których dostępne były wyniki oceny w zastosowanych kwestionariuszach, w poszczególnych okresach obserwacji.

- **Ocena jakości:** Z uwagi na brak randomizacji i grupy kontrolnej ocenę jakości badania przeprowadzono przy użyciu skali NICE. Ocenę obniżono o 1 punkt (wynik oceny: 7 na 8) z powodu braku informacji w protokole i publikacjach, czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekwentny.
- **Inne uwagi dotyczące jakości danych:**
 - Badanie przeprowadzone bez zaślepienia (*open-label*).
 - We włączonych publikacjach, zawierających dane dla pacjentek z MSI-H/dMMR aEC, nie podano informacji dotyczących wyjściowej populacji chorych poddanych skriningowi pod kątem włączenia do badania.
 - Badanie zostało przeprowadzone w populacji chorych ze zróżnicowanymi, zaawansowanymi guzami litymi, z czego pacjentki z MSI-H/dMMR aEC nie stanowiły jednej, *a priori* wyodrębnionej kohorty, lecz stanowiły podgrupy wyodrębniane na etapie analizy wyników; z kryteriów włączenia do poszczególnych kohort wynika, że pacjentki z MSI-H/dMMR aEC mogły być kwalifikowane do kohort: D (zaawansowany EC), K (zaawansowane guzy MSI-H, inne niż rak jelita grubego) i L (zaawansowane guzy MSI-H/dMMR, Chiny); w dostępnych publikacjach zidentyfikowano dane dla podgrupy aEC z kohorty K oraz z dane z podgrupy aEC z kohorty K połączonej z podgrupą MSI-H/dMMR z kohorty D; nie są dostępne dane dla podgrupy aEC z kohorty L).
- **Ocena biomarkerów MSI-H/dMMR u chorych włączonych do badania:**
 - Kwalifikacja do kohorty K wymagała obecności guza MSI-H/dMMR, na podstawie lokalnej wyników oceny statusu MSI/MMR. W przypadku chorych zakwalifikowanych do kohort A–J oceny statusu MSI/MMR dokonano retrospektywnie (w celu identyfikacji pacjentów z guzami MSI-H/dMMR wśród chorych włączonych do badania), metodą PCR (ocena 5 loci mononukleotydowych: BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27), w centralnym laboratorium.
 - Status MSI/MMR określano poprzez ocenę utraty ekspresji białek w badaniu IHC pięciu enzymów MMR (MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) lub analizę pięciu loci mikrosatelit w badaniach diagnostycznych opartych na PCR (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27 lub BAT25, BAT26, Di5S346, Di 2S123, Di 17S250). Guzy klasyfikowano jako MSI-H/dMMR w przypadku braku ekspresji co najmniej 1 z 4 białek badanych w IHC lub wykrycia co najmniej dwóch zmian wielkości loci allelicznych wśród pięciu markerów mikrosatelitarnych analizowanych metodą PCR.

15.3.1.2 Bellone 2022

Tabela 71. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bellone 2022*.

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: *Bellone 2021* [publikacja wstępna – list do wydawcy], *Bellone 2022*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne II fazy, prospektywne, dwukohortowe, bez grupy kontrolnej, pilotażowe		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	<ul style="list-style-type: none"> • Yale University • National Institutes of Health • Tina Brozman Foundation • Guido Berlucchi Foundation • Gilead Sciences, Inc • National Research Foundation of Korea • Stand Up To Cancer • Paul & Daisy Soros Fellowship for New Americans

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: *Bellone 2021* [publikacja wstępna – list do wydawcy], *Bellone 2022*)

- *Discovery to Cure Foundation*
- *Merck-US*

Okres obserwacji	Mediana: 25,8 mies. (zakres: 3,6; 48,1) [642,2 osobo-miesiący]; data odcięcia: 23.11.2020
Oszacowanie wielkości próby	<p>Badanie przeprowadzono w dwuetapowym schemacie według Chena i Ng. Zaplanowano rekrutację 12 pacjentek (dopuszczalny zakres: od 8 do 15; spełniających kryteria włączenia, z możliwością oceny odpowiedzi) w pierwszym etapie badania. W przypadku braku obiektywnych odpowiedzi w grupie do 13 chorych lub wystąpienia tylko 1 obiektywnej odpowiedzi u 14–15 pierwszych chorych badanie miało zostać przerwane; w przeciwnym wypadku nabór do badania mógł być kontynuowany. Zaplanowana skumulowana liczba chorych w obu etapach badania wynosiła 22 (dopuszczalny zakres: 18–25). Zgodnie z protokołem badania, jeżeli pacjentka została utracona z badania przed podaniem pierwszej dawki pembrolizumabu lub stwierdzono niezgodność z kryteriami włączenia, mogła być ona zastąpiona kolejną chorą. Takie uzupełnienie próby nie było dozwolone w przypadku chorych, które rozpoczęły, a następnie przerwały leczenie w badaniu.</p> <p>Skuteczność ocenianej interwencji zdefiniowano jako uzyskanie ≥ 2 obiektywnych odpowiedzi na 18 pacjentek lub ≥ 3 obiektywnych odpowiedzi na 19–25 pacjentek. Przy przyjętym w hipotezie zerowej wskaźniku ORR = 5%, rzeczywisty poziom istotności α w badaniu oszacowano na 9,5% (przy 64,9% prawdopodobieństwie wczesnego przerwania badania i średniej wielkości próby = 15,14 pacjentek); dla alternatywnej hipotezy ORR = 25% średnia moc statystyczna badania wynosiła 90,0% – tj. szansa poprawnej klasyfikacji ocenianej interwencji jako interesującej z punktu widzenia dalszych badań wynosiła średnio 90% (pod warunkiem, że rzeczywiste prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w badanej populacji wynosi 25%; przy docelowym poziomie istotności statystycznej $\alpha = 10\%$ wykrycia 20% zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi, od wyjściowej wartości 5% do klinicznie znaczącej wartości 25%).</p>
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • W protokole badania zaplanowano przeprowadzenie jednej formalnej analizy śródkresowej, pod kątem niezasadności kontynuacji badania ze względu na nieskuteczność ocenianego leczenia (ang. <i>futility interim analyses</i>). • W analizach skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono wszystkie pacjentki, u których możliwa była ocena odpowiedzi i które otrzymały ≥ 1 dawkę pembrolizumabu. • W ocenie odsetka odpowiedzi (ORR) szacowano dokładny dwumianowy (ang. <i>exact binomial</i>) 95% CI, a w porównaniu ORR pomiędzy podgrupami wyróżnionymi względem rodzaju MSI-H zastosowano dokładny test Fishera; czas do uzyskania odpowiedzi porównywano testem Wilcoxa dla prób niezależnych. • Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (PFS, OS) analizowano metodą Kaplana-Meiera i porównywane pomiędzy wyróżnionymi podgrupami MSI-H przy użyciu testu <i>log-rank</i>. • Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych prezentowano za pomocą statystyk opisowych. • W porównaniach podgrup przyjmowano poziom istotności statystycznej $\alpha = 0,05$ w teście obustronnym.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Objective Response Rate</i>)</u> – obiektywną odpowiedź zdefiniowano jako uzyskanie CR lub PR jako najlepszej odpowiedzi na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Ocenę odpowiedzi prowadzono przy użyciu badań TK lub MRI w 6. i 12 tygodniu od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 12 tygodni. • <u>Częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych, ocenianych zgodnie z kryteriami CTCAE (wersja 4.0)</u> – występowanie AEs monitorowano do 30 dni od zakończenia leczenia, a SAEs i AEs immunozależne (AEs o potencjalnej etiologii immunologicznej, niezależnie od wyniku oceny związku z leczeniem) – do 90 dni od zakończenia leczenia. W dostępnych publikacjach raportowano wyłącznie AEs związane z leczeniem (TRAEs), w tym ciężkie; nie podano informacji o AEs bez względu na związek z leczeniem ani imAEs. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Przeżycie bez progresji (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>)</u> – czas od alokacji pacjentki do badania do pierwszej progresji choroby (stwierdzonej w badaniu TK lub MRI, lub w badaniu klinicznym), zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniej oceny (obserwacje cenzorowane). W przypadku stwierdzenia PD wymagano potwierdzenia progresji po ≥ 4 tygodniach – w tym czasie pacjentka mogła kontynuować leczenie w badaniu, musiało ono jednak zostać przerwane w przypadku potwierdzenia PD.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: Bellone 2021 [publikacja wstępna – list do wydawcy], Bellone 2022)

Pacjentki, które przerwały leczenie z przyczyn innych niż progresja choroby podlegały dalszej obserwacji statusu progresji, do wystąpienia progresji, rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (poza badaniem), wycofania zgody na udział w badaniu lub utraty z obserwacji.

- **Przeżycie całkowite (OS, ang. Overall Survival)** – czas od dnia alokacji pacjenta do badania do zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniego kontaktu (w przypadku pacjentów żyjących – obserwacje cenzorowane). Po wystąpieniu progresji każda chora była obserwowana (monitoring telefoniczny) pod kątem statusu przeżycia, do zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania (w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze).

Eksplozacyjne punkty końcowe/cele badania:

- Prospektywne porównanie WES z IHC/PCR pod względem identyfikacji chorych z guzem MSI-H – punkt końcowy nie spełniający kryteriów włączenia do analizy własnej (nie ekstrahowano wyników oceny).
- Korelacja TMB oraz obecności mutacji somatycznych u chorych z MSI-H zidentyfikowanych w badaniu WES z odpowiedzią na leczenie, PFS i OS – punkt końcowy nie spełniający kryteriów włączenia do analizy własnej (nie ekstrahowano wyników oceny).
- Scharakteryzowanie nacieków komórek układu odpornościowego oraz ekspresji PD-L1 w ramach podtypu MSI-H względem odpowiedzi na leczenie, PFS i OS u chorych leczonych pembrolizumabem – punkt końcowy nie spełniający kryteriów włączenia do analizy własnej (nie ekstrahowano wyników oceny).

Interwencja i komparatory

Pembrolizumab 200 mg: pembrolizumab w monoterapii, w jednorazowej dawce 200 mg, podawany co 3 tygodnie (q3w), w 30-minutowych wlewach dożylnych, w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu. Leczenie podawano w warunkach ambulatoryjnych.

Rozpoczęcie leczenia: Leczenie pembrolizumabem było rozpoczynane po ukończeniu wszystkich procedur/oceny wymaganej przed rozpoczęciem leczenia; dozwolone było podanie pierwszej dawki leku do 3 dni przed lub po zaplanowanym w harmonogramie leczenia „dniu 1” każdego cyklu (z przyczyn administracyjnych). Wizyty lekarskie w ramach obserwacji odbywały się co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy przez 3 lata.

Zakończenie leczenia: Leczenie pembrolizumabem było kontynuowane do progresji choroby, nietolerowalnej toksyczności, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej nieprawidłowego włączenia do badania, naruszenia planu badania lub wycofania pacjentki z badania, lub do wycofania pacjentki z badania z przyczyn administracyjnych i/lub innych – związanych z bezpieczeństwem.

Pacjentka musiała zostać wycofana z badania w następujących przypadkach:

- wycofania zgody na udział w badaniu;
- potwierdzonej radiograficznie progresji choroby;
- wystąpienia współistniejącej choroby uniemożliwiającej dalsze stosowanie ocenianego leczenia;
- podjęcia decyzji o wycofaniu z badania przez badacza;
- uzyskania potwierdzonego, dodatniego wyniku testu ciężowego;
- nieprzebrzegania wymogów badania dotyczących leczenia lub innych procedur;
- utraty z obserwacji;
- ukończenia 24 miesięcy nieprzerwanej terapii lub przyjęcia 35 dawek pembrolizumabu (w zależności od tego, co nastąpiło później) – z możliwością otrzymania kolejnego kursu leczenia (patrz niżej: możliwość powtórzenia leczenia);
- wystąpienia konieczności zakończenia leczenia z przyczyn administracyjnych.

Ponadto pacjentka mogła zostać wycofana z badania w przypadku wystąpienia całkowitej odpowiedzi radiograficznej, potwierdzonej w dwóch kolejnych badaniach TK, wykonanych w odstępie 12 tygodni.

Możliwość powtórzenia leczenia (re-treatment): protokół badania dopuszczał możliwość podania drugiego kursu leczenia pembrolizumabem, do roku dodatkowego leczenia, u pacjentek, które przerwały leczenie pembrolizumabem po 24 miesiącach, w przypadku PD, do której doszło po przerwaniu leczenia.

Modyfikacja leczenia: W protokole badania określono szczegółowe zasady postępowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności, w tym wstrzymanie podania kolejnej dawki pembrolizumabu lub całkowite przerwanie leczenia.

Jednoczesne stosowanie innych terapii w okresie leczenia w badaniu:

- niedozwolone było jednoczesne stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej, leków biologicznych, innej immunoterapii, chemioterapii innej niż określonej protokołem, terapii eksperymentalnych innych niż pembrolizumab, radioterapii (z wyjątkiem napromieniania pojedynczej, objawowej zmiany lub mózgu – według uznania badacza),

**Keytruda
(pembrolizumab)**

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: *Bellone 2021* [publikacja wstępna – list do wydawcy], *Bellone 2022*)

żywych szczepionek, glikokortykosteroidów – w celach innych niż modulacja objawów o podejrzewanej etiologii immunologicznej lub dawek fizjologicznych (po konsultacji ze sponsorem badania) oraz innych farmakoterapii, wymienionych w kryteriach wykluczających z udziału w badaniu;

- dozwolone było stosowanie odpowiedniego leczenia wspomagającego, w tym stosowanego w celu łagodzenia zdarzeń niepożądanych o podejrzewanej etiologii immunologicznej (w tym kortykosteroidy).

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 18 lat lub powyżej. ▪ Potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka endometrium, w nawrocie lub z przerzutami, w udokumentowanej progresji po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie standardowej chemioterapii, stosowanym w leczeniu raka nawrotowego lub przerzutowego (choroba niemożliwa do leczenia radykalnego). ▪ Rak endometrium o typie histologicznym gruczolakoraka endometrioidalnego, gruczolakoraka surowiczego, raka jasnokomórkowego, raka niezróżnicowanego, raka nabłonkowego mieszanokomórkowego lub gruczolakoraka bliżej nieokreślonego (NOS). ▪ Guz wykazujący ultramutację (mutacja POLE/POLD1) i/lub hipermutację (z uwagi na defekt genów MMR) w reprezentatywnej próbce guza pierwotnego lub przerzutu w badaniu NGS CGP (badanie w laboratorium Foundation Medicine) i/lub w standardowej ocenie MSI DNA opartej na PCR lub IHC. ▪ Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1. ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1. ▪ W przypadku kobiet zdolnych do rozrodu – ujemny test ciążyowy, wykonany w ciągu 72 godzin poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki i zgoda na stosowanie środków antykoncepcyjnych w okresie do 120 dni po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. ▪ Ustąpienie ubocznych skutków ostatnio przebytego leczenia chirurgicznego, radioterapii lub chemioterapii; dopuszczano obecność neuropatii w ≥ 2 stopniu nasilenia. ▪ Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać radioterapię z powodu EC; mogła ona obejmować napromienianie miednicy, radioterapię szerokopółową miednicy/okołoaoortalnych węzłów chłonnych, brachyterapię dopochwową i/lub radioterapię paliatywną. Radioterapia musiała zostać zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. ▪ Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać hormonoterapię z powodu EC; hormonoterapia musiała zostać przerwana co najmniej tydzień przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. ▪ Pacjentki mogły wcześniej otrzymywać leczenie farmakologiczne z powodu EC, w tym chemioterapię, leczenie biologiczne/ukierunkowane molekularnie, immunoterapię. Wszystkie terapie musiałe zostać przerwane co najmniej 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, a terapie eksperymentalne – co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Chemioterapia stosowana jednocześnie z napromienianiem wstępnym (w celu zwiększenia radiowrażliwości komórek nowotworowych) była liczona jako schemat systemowej chemioterapii. ▪ Pacjentki mogły (lecz nie było to wymagane) przyjąć do 4 dodatkowych linii leczenia. ▪ Odstęp co najmniej 4 tygodni od dużego zabiegu chirurgicznego. ▪ Zachowana czynność narządów, wg wskaźników laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> – szpik kostny: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$; PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; Hgb $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l (bez transfuzji krwi lub zależności od EPO) – w ciągu 7 dni od dokonania oceny; – nerki: kreatynina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ albo zmierzony lub szacowany klirens kreatyniny $\geq 60,0$ ml/min u chorego ze stężeniem kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$ (wg normy w danym laboratorium); – wątroba: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ u chorych z całkowitą bilirubiną $> 1,5 \times \text{GGN}$; – AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{DGN}$ lub $\leq 5 \times \text{DGN}$ u chorych z przerzutami do wątroby; – albumina $\geq 2,5$ mg/dl; – krzepnięcie: INR lub PT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, o ile pacjent nie przyjmuje leczenia antykoagulacyjnego – tak długo, jak PT i PTT pozostają w terapeutycznym zakresie przewidzianym dla leków antykoagulacyjnych; – aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, o ile pacjentka nie przyjmuje leczenia antykoagulacyjnego – tak długo, jak PT i PTT pozostają w terapeutycznym zakresie przewidzianym dla leków antykoagulacyjnych. ▪ Świadoma zgoda na ujawnienie danych osobowych dotyczących zdrowia.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie niwolumabem, pembrolizumabem lub innym przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PDL2 lub anti-CTLA-4, lub też innym przeciwciałem lub lekiem swoiście ukierunkowanym na szlaki ko-stymulacji komórek T lub punktów kontrolnych układu odpornościowego.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: *Bellone 2021* [publikacja wstępna – list do wydawcy], *Bellone 2022*)

- Poważna nadwrażliwość na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne w wywiadzie.
- Niekontrolowana, współistniejąca choroba, w tym (ale nie wyłącznie) tocząca się lub aktywna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca i niestabilna dusznica bolesna, zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia psychiczne albo sytuacja socjalna, która mogłaby utrudniać przestrzeganie przez pacjentkę wymogów badania.
- Ciąża lub karmienie piersią (kobiety zdolne do rozrodu musiały wyrazić zgodę na stosowanie właściwych metod antykoncepcji, zgodnie ze szczegółowymi zasadami określonymi w protokole).
- Znane aktywne przerzuty do mózgu lub nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, z wyłączeniem: przerzutów, które były leczone, bez cech progresji w badaniu TK lub MRI przed podaniem pierwszej dawki pembrolizumabu oraz braku konieczności stosowania systemowych kortykosteroidów w dawkach immunosupresyjnych (ekwiwalent >10 mg prednizonu dziennie) co najmniej w ciągu tygodnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia w badaniu.
- W wywiadzie dodatni wynik testu w kierunku zakażenia HIV lub znany AIDS; dodatni wynik testu w kierunku zakażenia HBV lub HCV, wskazujący na infekcję ostrą lub przewlekłą.
- Choroba autoimmunologiczna, aktywna lub w wywiadzie – z możliwością nawrotu, która mogłaby wpłynąć na czynność istotnego narządu lub wymagająca leczenia immunosupresyjnego systemowymi kortykosteroidami, w tym (ale nie wyłącznie): wywiad immunozależnej choroby neurologicznej, stwardnienie rozsiane, autoimmunologiczna (demielinizująca) neuropatia, zespół Guillaina-Barrégo, miastenia rzekomoporażna, układowa choroba autoimmunologiczna – jak toczącej rumieniowatą układową, choroby tkanki łącznej, twardzina, nieswoiste zapalenie jelit, choroba Crohn’a, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby; w wywiadzie zespół toksycznej nekrolizy naskórka, zespół Stevensa i Johnsona lub zespół fosfolipidowy. Dozwolone było włączanie pacjentek z bielactwem, niedoborami hormonalnymi (w tym niewydolnością tarczycy) leczonymi hormonalną terapią zastępczą, w tym kortykosteroidami w dawkach fizjologicznych. Pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów i innymi chorobami zwyrodnieniowymi stawów, zespołem Sjögrena oraz łuszczycą kontrolowaną leczeniem miejscowym oraz chore z dodatnimi wynikami badań serologicznych (takich jak badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwjadrowych lub przeciwciał przeciwtrzcinykowych), powinny zostać poddane ocenie zajęcia narządu docelowego i potencjalnej potrzeby stosowania leczenia systemowego, ale w przeciwnym wypadku nie powinny być dyskwalifikowane.
- Stan wymagający leczenia systemowego kortykosteroidami (ekwiwalent >10 mg prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w okresie 14 dni od podania leku w badaniu). Dozwolono przyjęcie krótkiego kursu kortykosteroidów w celu profilaktycznym (np. alergii na środek kontrastowy) lub w leczeniu schorzeń innych niż autoimmunologiczne; stosowanie systemowych kortykosteroidów w leczeniu zastępczym, w dawkach fizjologicznych; stosowanie kortykosteroidów miejscowo, do oczu, śródstawowo, donosowo i wziewnych; stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów oraz w leczeniu substytucyjnym niedoczynności kory nadnerczy w dawce dziennej równoważnej <10 mg prednizonu, pod warunkiem nieobecności aktywnej choroby autoimmunologicznej.
- Pacjenci z udokumentowaną aktywną lub ostrą uchyłkową chorobą jelit, ropniem wewnątrzbrzusznym, przetoką brzuszno-miedniczną, perforacją przewodu pokarmowego, niedrożnością przewodu pokarmowego i/lub wymagający pozajelitowego nawadniania lub odżywiania.
- Aktywna gruźlica w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na pembrolizumab lub jego substancje pomocnicze.
- Wcześniejsze rozpoznanie inwazyjnego nowotworu złośliwego (z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, po przebyciu potencjalnie radykalnej terapii oraz raka szyjki macicy *in situ*), przy braku minimum 3-letniego okresu wolnego od choroby.
- Nieinfekcyjne zapalenie płuc, wymagające stosowania steroidów w wywiadzie lub obecne zapalenie płuc.
- Aktywna infekcja, wymagająca stosowania systemowego leczenia dożylnego.
- Przebyte lub obecne: stan, terapia, nieprawidłowość laboratoryjna, które mogłyby zakłócić ocenę wyników badania lub uczestnictwo pacjenta w badaniu w przewidzianym czasie jego trwania; lub udział w badaniu nie jest w najlepiej pojętym interesie pacjenta (w opinii badacza).
- Znane zaburzenia psychiatryczne lub nadużywanie substancji psychoaktywnych, które mogłoby zakłócać zdolność pacjenta do postępowania zgodnie z wymogami badania.
- Nieustępujące zdarzenia niepożądane (do <1 stopnia nasilenia lub stanu poprzedzającego terapię) wcześniejszego leczenia; z wyjątkiem neuropatii lub tężenia – do <2 stopnia.
- Inny znany nowotwór złośliwy, progresujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich pięciu lat, z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego skóry i raka kolczystokomórkowego skóry po leczeniu potencjalnie radykalnym lub raka szyjki macicy *in situ*.

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: Bellone 2021 [publikacja wstępna – list do wydawcy], Bellone 2022)

- Ciąża, karmienie piersią lub plany poczęcia dziecka w przewidywanym okresie trwania badania (licząc od wizyty skriningowej do 120 dni po ostatniej dawce leku).
- Stosowanie eksperymentalnego leku lub wyrobu medycznego w ciągu 4 tygodni poprzedzających przyjęcie pierwszej dawki leku w badaniu.
- Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających planowane rozpoczęcie leczenia w badaniu.

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, średnia (SD) [lata]	Stadium choroby w momencie rozpoznania, n (%)	Stan sprawności ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, mediana (zakres)	Wcześniejsza RT, n (%)	Wcześniejsze leczenie chirurgiczne – cytoredukcja, n (%)	Ekspresja PD-L1 [†] , n (%)	Typ guza pod względem cechy MSI-H, n (%)
Cała oceniana kohorta [Bellone 2022] (N = 24)	69 (10,2)	FIGO I: 12 (50,0%) FIGO II: 1 (4,2%) FIGO III: 8 (33,3%) FIGO IV: 3 (12,5%)	bd.	1 (1; 5)	15 (62,5%)	6 (25,0%)	PD-L1(+): 17 (70,8%) PD-L1(-): 7 (29,2%)	Lynch-like: 6 (25,0%) Sporadyczny: 18 (75,0%) Germinalny (zespół Lyncha): 0
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy – badanie bez grupy kontrolnej.							
Przeływ chorych	Skrining	Pacjentki włączone do badania, które otrzymały ≥ 1 dawkę pembrolizumabu		Pacjentki, u których możliwa była ocena odpowiedzi (ang. <i>evaluable patients</i>)				
				Analiza bezpieczeństwa, n (%)		Analiza skuteczności, n (%)		
<i>Bellone 2022</i>	bd.	25		24 (96,0%*) [†]		24 (96,0%*) [†]		

* obliczono na podst. dostępnych danych;

[†] zgodnie z przyjętym, dwuetapowym schematem badania, pierwsze 15 pacjentek włączono do badania w okresie 09.2016–03.2018, a po obserwowaniu pierwszych 5 odpowiedzi w grupie 11 pacjentek, u których możliwa była ocena odpowiedzi, rekrutację kontynuowano do 03.2020 – do włączenia ogółem 25 chorych; następnie jedna pacjentka została wykluczona z badania po stwierdzeniu, że guz nie spełnia kryteriów statusu MSI-H (w analizach potwierdzających, które przeprowadzono po uzyskaniu wyników sekwencjonowania WES i panelem NGS). Pozostałe pacjentki zostały uwzględnione w analizach skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki**Analiza skuteczności**

Punkt końcowy		<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i> N = 24
Zgon, n (%)		9 (37,5%*)
Mediana OS (95% CI) [mies.]		40,0 (25,3; NO)
OS, % [†]	1 rok	91%
	3 lata	56%
Progresja lub zgon, n (%)		12 (50,0%*)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]		23,5 (10,7; NO)
PFS, % [†]	1 rok	66%
	3 lata	46%
ORR, n (%) [95% CI]		14 (58,3%) [36,6%; 77,9%]

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: *Bellone 2021* [publikacja wstępna – list do wydawcy], *Bellone 2022*)

	DCR, n (%) [95% CI]	20 (83,3%) [68%; 97%]
BOR, n (%) [95% CI]	CR	2 (8,3%)
	PR	12 (50,0%)
	StD	6 (25,0%)
	PD	4 (16,7%)
	Nieemożliwa do oceny	0
	Nie oceniono	0
TTR, mediana (IQR) [^] [dni]	Podgrupa z guzami „Lynch-like” [N = 6]	62 (53; 75)
	Podgrupa z rakiem sporadycznym [N = 18]	177 (86; 460)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† estymator Kaplana-Meiera;

[^] analizowano w populacji chorych pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR)**Analiza bezpieczeństwa**

Punkt końcowy, liczba zdarzeń [n (%)]		<i>Bellone 2022, Bellone 2021</i> N = 24	
TRAE		177 [20 (83%)]	
TRAE 5 stopnia (zgon)		0	
TRAE 4 stopnia		1	[8 (33%*)]
TRAE 3 stopnia		11	
TRAE 2 stopnia		45	
TRAE 1 stopnia		120	
Ciężkie (ang. <i>serious</i>) TRAE		3	
Biegunka		22	
Zmęczenie		12	
Reakcje związane z wlewem		10	
„Inne zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”		14	
TRAEs w 4 st. nasilenia	Hiperglikemia	1 [1 (4%)]	
TRAEs, które wystąpiły w największej liczbie w 3. st. nasilenia	Biegunka	3 [3 (113%)]	
	Hiperglikemia	3 [3 (113%)]	

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Uwagi

- **Ramy czasowe badania:** Zgodnie z przyjętym, dwuetapowym schematem badania, pierwsze 15 pacjentek włączono do badania w okresie 09.2016–03.2018, a po zaobserwowaniu pierwszych 5 odpowiedzi w grupie 11 pacjentek, u których możliwa była ocena odpowiedzi, rekrutację kontynuowano do 03.2020 – do włączenia ogółem 25 chorych. Zgodnie z informacjami zawartymi w rejestrze *ClinicalTrials.gov* badanie *Bellone 2022* jest nadal w toku (badanie aktywne, po ukończeniu rekrutacji); przewidywana data zakończenia oceny głównych wyników, jak i data zakończenia badania to obecnie 12.2028 r. (NCT02899793, stan na dzień 06.12.2023 r.).
- **Źródła danych:** Wyniki badania zostały pierwotnie opublikowane w formie wstępnego artykułu – listu do wydawcy *Bellone 2021*, a następnie w wersji pełnej, w publikacji pełnotekstowej *Bellone 2022*; w dodatkowej publikacji (*Chow 2023*)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bellone 2022 (NCT02899793; publikacje: **Bellone 2021** [publikacja wstępna – list do wydawcy], **Bellone 2022**)

przedstawiono wyniki dodatkowych analiz, mających na celu scharakteryzowanie genomów guza i związek tej charakterystyki z odpowiedzią immunologiczną na pembrolizumab u chorych włączonych do badania – publikacja została wykluczona z przeglądu, z uwagi na brak wyników spełniających kryteria włączenia (które nie zostałyby uwzględnione w publikacjach **Bellone 2021** lub **Bellone 2022**).

- **Alokacja pacjentów do grup:** Badanie jednoramienne, przeprowadzone w pojedynczym ośrodku klinicznym. Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu nie przeprowadzono procedury randomizacji, ani stratyfikacji. Wszystkie pacjentki były poddawane tej samej, ocenianej interwencji.
- **Analiza wyników:** Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji wszystkich pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu, w przypadku których możliwa była ocena odpowiedzi.
- **Ocena jakości:** Z uwagi na brak randomizacji i grupy kontrolnej ocenę jakości badania przeprowadzono przy użyciu skali NICE. Ocenę obniżono o 2 punkty (wynik oceny: 6 na 8) z powodu braku informacji w protokole i publikacjach, czy rekrutacja do badania odbywała się w sposób konsekwentny oraz przeprowadzenia badania w tylko jednym ośrodku.
- **Inne uwagi dotyczące jakości danych:**
 - Badanie przeprowadzone bez zaślepienia (*open-label*).
 - We włączonych publikacjach, zawierających dane dla pacjentek z MSI-H/dMMR aEC, nie podano informacji dotyczących wyjściowej populacji chorych poddanych skriningowi pod kątem włączenia do badania.
- **Ocena biomarkerów MSI-H/dMMR u chorych włączonych do badania:**
 - Guzy klasyfikowano jako MSI-H/dMMR w przypadku stwierdzenia braku ekspresji co najmniej 1 białka MMR (MLH1/MSH2/MSH6/PMS2) w badaniu IHC i/lub w przypadku zmian wielkości co najmniej dwóch loci allelicznych wśród pięciu markerów mikrosatelitarnych (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) analizowanych metodą PCR.
 - Poza konwencjonalną oceną IHC/PCR próbki tkanek guzów pobranych od pacjentek włączonych do badania poddano także sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS, ang. *Next-Generation Sequencing*) panelem wielogenowym (CGP, ang. *Comprehensive Genomic Profiling*) oraz sekwencjonowaniu całego genomu (WES, ang. *Whole Exome Sequencing*), w celu dokonania pełnej charakterystyki molekularnej, z uwzględnieniem TMB i innych sygnatur genomowych.

15.3.2 Badania obserwacyjne

15.3.2.1 Bernard 2024

Tabela 72. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania **Bernard 2024**.

Bernard 2024			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IV A
Liczba ośrodków	Jeden ośrodek (USA)	Sponsor	Centrum Onkologii MD Andersona (<i>The University of Texas MD Anderson Cancer Center</i>)
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji wynosiła 33 mies. (zakres: 5-61).		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby.		
Analiza statystyczna	Zmienne ciągłe przedstawiano jako mediany z zakresem, a zmienne kategoryjne – jako częstości występowania oraz odsetki chorych, u których wystąpiło zdarzenie.		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bernard 2024

Pacjentki analizowano w podgrupach wyróżnionych w zależności od wartości BMI (BMI <30 vs BMI ≥30). Zmienne ciągłe porównywano pomiędzy grupami za pomocą testu Manna-Whitney'a, a zmienne kategoryjne – za pomocą testu Fishera.

W oszacowaniu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego wykorzystano metodą Kaplana-Meiera oraz regresję metodą proporcjonalnych hazardów Coxa.

Dla ORR oraz DCR przeprowadzono analizy jednoczynnikowe oraz wieloczynnikowe z wykorzystaniem regresji logistycznej.

Wartość $p \leq 0,05$ przyjęto jako próg dla istotności statystycznej. Z uwagi na eksploracyjny charakter badania, nie zastosowano korekcji istotności statystycznej dla porównań wielokrotnych.

Punkty
końcowe

- Najlepsza odpowiedź na leczenie (z ang. *best response to treatment*) klasyfikowana jako całkowita odpowiedź na leczenie (CR, z ang. *Complete Response*), częściowa odpowiedź na leczenie (z ang. *Partial Response*), choroba stabilna (StD, z ang. *Stable Disease*), progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*):
 - Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Overall Response Rate*) definiowana jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową na leczenie, rodzaj odpowiedzi był oceniany przez lekarza prowadzącego
 - Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*) definiowany jako odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą lub częściową na leczenie, lub z chorobą stabilną, rodzaj odpowiedzi był oceniany przez lekarza prowadzącego
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. *Duration of Response*)
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu, ocena badacza
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu, ocena badacza

Interwencja i komparatory

Interwencja: pembrolizumab w monoterapii stosowany przez wszystkie pacjentki w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA (N = 44)

W analizie uwzględniano chore, które otrzymały ≥2 cykle leczenia, mediana otrzymanych cykli była równa 11,5 (zakres 2-37).

Wcześniejsze leczenie:

Wcześniejsze leczenie otrzymały 43 pacjentki (97,7%). U większości chorych przeprowadzono wcześniej chirurgiczną ocenę stopnia zaawansowania (84,1%, n = 37). Leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe (chemioterapia i/lub radioterapia) otrzymało 77,3% chorych (n = 34). Mediana liczby otrzymanych wcześniej linii chemioterapii wynosiła 1 (zakres: 0-4).

Ogółem, u 69,8% chorych (n = 30) odnotowano odpowiedź całkowitą na leczenie pierwszej linii, u 20,9% (n = 9) – odpowiedź częściową, a u 9,3% chorych (n = 4) wystąpiła progresja choroby.

Populacja

Do badania włączano pacjentki zidentyfikowane w aptecznej bazie danych w okresie od 2017 do 2021, leczone w Centrum Onkologii MD Andersona (*The University of Texas MD Anderson Cancer Center*), które spełniały następujące kryteria:

Kryteria
włączenia

- Wiek ≥18 lat
- Histologicznie potwierdzony nawrotowy lub zaawansowany gruczolakorak endometrium
- Status dMMR lub MSI-H[^]
- Otrzymanie ≥2 cykli pembrolizumabu w monoterapii w ośrodku prowadzącym badanie
- Możliwa ocena odpowiedzi na leczenie – dostępne badanie obrazowe wykonane po rozpoczęciu terapii

[^] potwierdzony za pomocą badania immunohistochemicznego (IHC) lub łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR).

Kryteria
wykluczenia

Wykluczano chore, u których ocena odpowiedzi na leczenie nie była możliwa (brak dostępnego badania obrazowego wykonanego po rozpoczęciu terapii).

Charakterystyka
populacji[^]

Wiek ¹ , me- diana	ECOG, n (%)	Stopień za- awansowania w momencie	Podtyp histologiczny, n (%)	Wcześniej- sza chirur- giczna ocena	Wcześniej- sze leczenie neoadju- wantowe	Liczba wcześniej- szych linii
-------------------------------------	-------------	--	--------------------------------	--	---	-------------------------------------

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bernard 2024

	(zakres)		diagnozy wg FIGO, n (%)		stopnia zaawansowania, n (%)	lub adjuwantowe ³ , n (%)	chemioterapii, mediana (zakres)
Kohorta ogólna, N = 44	64,5 (41–87)	0-1: 36 (83,8%) ≥2: 7 (16,2%)	I: 18 (40,9%) II: 2 (4,5%) III: 16 (36,4%) IV: 8 (18,2%)	Rak endometrioidalny: 33 (75%) Mieszany: 10 (22,7%) Gruczolakorak ² : 1 (2,3%)	37 (84,1%)	34 (77,3%)	1 (0–4)

1 wiek w momencie rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem;

2 NOS, niesprecyzowany gdzie indziej (z ang. *Not Otherwise Specified*);

3 chemioterapia i/lub radioterapia.

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy.

Przeływ chorych

- Zidentyfikowano 54 pacjentki spełniające kryteria włączenia
- 10 pacjentek wykluczono z powodu braku możliwości potwierdzenia odpowiedzi na leczenie (chore kontynuowały leczenie w lokalnych ośrodkach, nie kontynuowano obserwacji w ośrodku prowadzącym badanie)
- Ostatecznie w analizie uwzględniono 44 pacjentki

Wyniki

Analiza skuteczności

Oceniany punkt końcowy		Kohorta ogólna, N = 44
Najlepsza odpowiedź na leczenie, n (%)	CR	16 (36,4%)
	PR	12 (27,3%)
	StD	5 (11,4%)
	PD	11 (25%)
	ORR	28 (63,6%)
	DCR	33 (75%)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (zakres) [mies.]		11,5 (1–61)
PFS, mediana [mies.]		NO
OS, mediana [mies.]		55
Liczba zgonów, n		16
Liczba zgonów z podziałem na przyczynę, n/N (%)	Związane z progresją choroby	13/16 (81,2%)
	Niezwiązane z progresją choroby	2/16 (12,5%)
	Nieznane	1/16 (6,2%)

Uwagi

- Głównym celem badania była identyfikacja czynników predykcyjnych wpływających na skuteczność leczenia pembrolizumabem u chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Autorzy badania przeprowadzili analizy wieloczynnikowe oraz jednoczynnikowe oceniające związek wybranych czynników z wynikami leczenia pembrolizumabem. Nie stanowiło to przedmiotu oceny niniejszej analizy, w związku z czym nie ekstrahowano odpowiednich wyników.
- Autorzy badania przeprowadzili analizę w podgrupach wyróżnionych w zależności od wartości BMI (BMI <30 vs BMI ≥30). Obie podgrupy stanowiły część populacji docelowej, a samo porównanie nie było przedmiotem niniejszej analizy, w związku z czym ekstrahowano dane dla wyłącznie dla kohorty ogólnej badania.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bernard 2024

- Badanie przeprowadzono na podstawie danych chorych leczonych w jednym ośrodku w USA (Centrum Onkologii MD Andersona w Teksasie) w latach 2017-2021.

15.3.2.2 Bartl 2021Tabela 73. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bartl 2021*.

Bartl 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMIT	IV A
Liczba ośrodków	Jeden ośrodek (Austria)	Sponsor	Brak zewnętrznych źródeł finansowania
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Autorzy nie podali szczegółowo danych na temat okresu, przez jaki obserwowano chore w badaniu. • Podano, że obserwację pacjentek pod kątem OS prowadzono do momentu wystąpienia punktu końcowego (zgon) lub do zakończenia okresu obserwacji w badaniu (do 2020 r.). 		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby.		
Analiza statystyczna	Zmienne kategoryjne przedstawiono jako odsetki oraz mediany z rozstępem międzykwartylowym. Przeprowadzone przez autorów analizy statystyczne oceniające związek analizowanych zmiennych ze skutecznością leczenia w populacji ogólnej badania nie stanowiły wyników istotnych dla analizy własnej, w związku z czym nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tych analiz.		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>overall response rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów iRECIST, ocena po czwartym cyklu PEMBRO • Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. <i>disease control rate</i>) definiowany jako odsetek pacjentów, u których odnotowano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie lub chorobę stabilną wg kryteriów iRECIST, ocena po czwartym cyklu PEMBRO • Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) definiowane jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do zgonu lub zakończenia okresu obserwacji w ośrodku • Przeżycie bez progresji (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) definiowane jako czas od otrzymania pierwszej dawki leku do nawrotu lub progresji choroby, w ocenie przeprowadzonej przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (<i>tumor board</i>) zgodnie z kryteriami iRECIST • Ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
Interwencja: pembrolizumab w monoterapii w stałej dawce 200 mg co 3 tyg. (q3w)			
W analizie uwzględniono chore, które otrzymały ≥ 4 cykle leczenia, mediana otrzymanych cykli była równa 8 (IQR: 5-15).			
Przedstawiono wytyczne postępowania w przypadku występowania AEs związanych z układem immuno-logicznym: AEs 1 lub 2 stopnia – leczenie objawowe lub czasowe przerwanie terapii PEMBRO; AEs 3 stopnia – trwałe zakończenie terapii PEMBRO po otrzymaniu 5 cykli leczenia			
Populacja			
Kryteria włączenia	Do badania włączono pacjentki z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi (rak szyjki macicy, rak endometrium, rak pochwy, rak sromu), u których wyczerpano opcje leczenia standardowego,		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bartl 2021

skierowane przez lekarzy prowadzących do oceny przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów, wymagano spełnienia następujących kryteriów:

- Rozpoznanie nawrotowego nowotworu ginekologicznego (rak endometrium, rak szyjki macicy, rak sromu, rak pochwy)
- Dodatni wynik immunobarwienia dla PD-L1- CPS ≥ 1 ¹
- Stan sprawności wg ECOG ≤ 2

U wszystkich pacjentek z rakiem endometrium występowała niestabilność mikrosatelitarna.

Do analizy włączano pacjentki, które spełniły dodatkowo następujące wymagania: ukończenie ≥ 4 cykli PEMBRO, ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów.

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznane choroby autoimmunologiczne 																
Charakterystyka populacji	Nie podano danych dotyczących wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej dla podgrupy istotnej dla niniejszej analizy – chorych z rakiem endometrium (9/36, 25,0% populacji ogólnej)																
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy.																
	Wykluczenie z powodu niespełnienia kryteriów włączenia																
Przeptyw chorych	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Skryning¹</th> <th>Choroba rzadka (GTD)</th> <th>Leczenie inne niż PEMBRO w monoterapii</th> <th>Utrata z obserwacji lub zgon przed otrzymaniem 1. cyklu leczenia</th> <th>Ogółem</th> <th>Otrzymanie leczenia PEMBRO</th> <th>Przedwczesne zakończenie leczenia²</th> <th>Analiza końcowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>48 (100%)</td> <td>1 (2,1%)</td> <td>2 (4,2%)</td> <td>4 (8,3%)</td> <td>7 (14,6%)</td> <td>41 (85,4%)</td> <td>5 (10,4%)</td> <td>36 (75,0%)³</td> </tr> </tbody> </table>	Skryning ¹	Choroba rzadka (GTD)	Leczenie inne niż PEMBRO w monoterapii	Utrata z obserwacji lub zgon przed otrzymaniem 1. cyklu leczenia	Ogółem	Otrzymanie leczenia PEMBRO	Przedwczesne zakończenie leczenia ²	Analiza końcowa	48 (100%)	1 (2,1%)	2 (4,2%)	4 (8,3%)	7 (14,6%)	41 (85,4%)	5 (10,4%)	36 (75,0%) ³
Skryning ¹	Choroba rzadka (GTD)	Leczenie inne niż PEMBRO w monoterapii	Utrata z obserwacji lub zgon przed otrzymaniem 1. cyklu leczenia	Ogółem	Otrzymanie leczenia PEMBRO	Przedwczesne zakończenie leczenia ²	Analiza końcowa										
48 (100%)	1 (2,1%)	2 (4,2%)	4 (8,3%)	7 (14,6%)	41 (85,4%)	5 (10,4%)	36 (75,0%) ³										

1 obejmuje pacjentki oceniane przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów (*tumor board*) pod kątem spełnienia kryteriów leczenia PEMBRO;

2 otrzymanie < 4 cykli PEMBRO;

3 obejmuje pacjentki z rakiem szyjki macicy (n = 21), rakiem endometrium (n = 9), rakiem pochwy (n = 2) i rakiem sromu (n = 4), dla niniejszej analizy istotne były wyniki wyłącznie dla pacjentek z rakiem endometrium.

GTD – ciążowa choroba trofoblastyczna (z ang. *gestational trophoblastic disease*).

Wyniki**Analiza skuteczności**

Pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H

Oceniany punkt końcowy	Pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 9
ORR ¹ , n (%)	5 (55,6%*) ²
DCR ¹ , n (%)	6 (66,7%*) ³
PFS, mediana (IQR) [mies.]	7,0 (2,5-11,8)
OS, mediana (IQR) [mies.]	7,5 (3,3-15,3)

1 ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono po 4 cyklach leczenia, zgodnie z kryteriami iRECIST;

2 w publikacji autorzy podali następujące dane: 62,5%, 5/9;

3 w publikacji autorzy podali następujące dane: 75,0%, 6/9.

Analiza bezpieczeństwa

Pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H

Oceniany punkt końcowy	Pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H, N = 9
AEs związane z układem immunologicznym, n (%)	2 (22,2%) [^]

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Bartl 2021

[^] autorzy badania przeprowadzili analizę w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyjściowego BMI (<25 vs ≥25), wszystkie zdarzenia odnotowano u chorych z BMI ≥25, u jednej pacjentki odnotowano zapalenie wątroby 3 stopnia, u jednej pacjentki – zapalenie tarczycy 1 stopnia.

Uwagi

- Głównym celem badania była ocena związku pomiędzy wyjściowo podwyższonym BMI a odpowiedzią na leczenie oraz przeżyciem u chorych z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi leczonych pembrolizumabem.
- W momencie prowadzenia badania pembrolizumab nie był zarejestrowany w leczeniu nowotworów ginekologicznych, decyzję o dopuszczeniu pacjentek do leczenia PEMBRO w ramach terapii eksperymentalnej podejmował związany z ośrodkiem wielodyscyplinarny zespół specjalistów (*tumor board*).
- Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane dla podgrupy obejmującej pacjentki z rozpoznaniem rakiem endometrium (9/36, 25,0% populacji ogólnej).
- U wszystkich włączonych pacjentek z rakiem endometrium występowała niestabilność mikrosatelitarna stwierdzona w immunobarwieniu i potwierdzona dodatkowo w analizie długości sekwencji mikrosatelitarnych.

15.3.2.3 ECHOTabela 74. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ECHO.

ECHO (Kelkar 2023)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Merck Sharp & Dohme LLC
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Obserwację chorych prowadzono na podstawie dokumentacji medycznej obejmującej okres od diagnozy raka endometrium do daty ostatniego kontaktu. 		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby.		
Analiza statystyczna	<p>Zmienne kategoryjne przedstawiono jako odsetki i liczby pacjentów, u których odnotowano dane zdarzenie, a zmienne ciągłe – jako średnia z odchyleniem standardowym i/lub mediana z zakresem. Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” (<i>time to event</i>) analizowano metodą Kaplana-Meiera i prezentowano jako mediany oraz oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w określonych punktach czasowych. Obserwację chorych pod kątem punktów końcowych typu „czas do zdarzenia” cenzorowano dla daty ostatniego kontaktu/obserwacji pacjenta.</p> <p>Chorych analizowano w populacji ogólnej oraz w podgrupach wyróżnionych w zależności od otrzymywanego leczenia (w tym: chemioterapia +/- bewacyzumab, vs immunoterapia).</p>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólna odpowiedź na leczenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rwORR, z ang. <i>real-world best overall response to treatment</i>) definiowana jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą lub częściową odpowiedź (brano pod uwagę najlepszą odpowiedź) na leczenie drugiej linii stosowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej • Przeżycie wolne od progresji choroby w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rwPFS, z ang. <i>real-world progression-free survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii drugiej linii do progresji choroby definiowanej jako zwiększenie masy guza lub zakończenie leczenia z powodu progresji choroby, lub zgon • Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) definiowane jako czas od rozpoczęcia terapii drugiej linii do zgonu • Czas do zakończenia leczenia definiowany jako czas od otrzymania pierwszej do ostatniej dawki leku 		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

ECHO (Kelkar 2023)

Interwencja i komparatory

Interwencja: chemioterapia +/- bewacyzumab lub immunoterapia stosowane jako leczenie drugiej linii, N = 124

Chemioterapia +/- bewacyzumab (N = 21):

- Doksorubicyna/doksorubicyna liposomalna (57,0%, 12/21)
- Inne (doksorubicyna liposomalna + bewacyzumab, paklitaksel, topotekan, karboplatyna + bewacyzumab, karboplatyna + paklitaksel, karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab, docetaksel) (43,0%, 9/21))

Immunoterapia (N = 103):

- Pembrolizumab (89,3%, 92/103)
- Inne (awelumab, aksyty nib + awelumab, niwolumab, niwolumab + ipilimumab) (10,7%, 11/103)

Pacjentki analizowano w podgrupach wyróżnionych w zależności od stosowanego leczenia drugiej linii: chemioterapia +/- bewacyzumab (N = 21), immunoterapia (N = 103), doksorubicyna/doksorubicyna liposomalna (N = 12), pembrolizumab (N = 92).

Dla analizy własnej istotna była wyłącznie podgrupa chorych leczonych PEMBRO (N = 92).

Wcześniejsze leczenie

W pierwszej linii leczenia najczęściej stosowaną interwencją była karboplatyna + paklitaksel (84,7%, 105/124).

Oprócz tego stosowano: karboplatynę + paklitaksel (1,6%), karboplatynę + kompleks paklitakselu z albuminą (2,4%), pembrolizumab (4%) i inne (7,2%).

Ogółem 91,9% chorych (N = 114) w pierwszej linii leczenia stosowało schemat leczenia zawierający pochodne platyny.

[^] w tym: karboplatyna + docetaksel + bewacyzumab (0,8%), karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab (0,8%), cisplatyna (0,8%), doksorubicyna (0,8%), doksorubicyna liposomalna (0,8%), letrozol (0,8%), niwolumab + ipilimumab (0,8%), paklitaksel + karboplatyna (0,8%), topotekan (0,8%).

Populacja

Kryteria włączenia	Do badania włączano pacjentki leczone przez onkologów, biorących udział w badaniu, które spełniały następujące kryteria:
Kryteria wykluczenia	Udział w badaniu klinicznym oceniającym EC

1 kryterium wymagane na pierwszym etapie selekcji;

2 kryterium wymagane na drugim etapie selekcji.

Charakterystyka populacji [^]	Wiek w momencie diagnozy aEC, mediana (IQR)	Rasa, n (%)				CCI, mediana (IQR)	ECOG w momencie rozpoczęcia terapii drugiej linii, n (%)		
		Biała	Czarna	Azjatycka	Inna		0	1	2
Kohorta pacjentek leczonych PEMBRO, N = 92	60,0 (53,0-68,0)	73 (79,3%)	11 (12,0%)	6 (6,5%)	2 (2,2%)	1,0 (0,0-2,0)	18 (19,6%)	59 (64,1%)	14 (15,2%)
Charakterystyka populacji [^]	Stopień zaawansowania w momencie diagnozy, n (%)					Lokalizacja przerzutów, n (%)			
Kohorta pacjentek leczonych PEMBRO, N = 92	IA: 3 (3,3%) IB: 2 (2,2%) II: 9 (9,8%)					Odległe węzły chłonne: 30 (32,6%) Płuca: 39 (42,4%) Kości: 10 (10,9%)			

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

ECHO (Kelkar 2023)

IIIA: 1 (1,1%)	Wątroba: 21 (22,8%)
IIIB: 6 (6,5%)	Inne: 9 (9,8%)
IIIC: 11 (12,0%)	
IVA-T4, dowolne N, M0: 6 (6,5%)	
IV-dowolne T, dowolne N, M1: 54 (58,7%)	

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy.

Przeływ chorych

- Selekcja chorych do badania obejmowała dwa etapy
- W pierwszym etapie kwalifikowano pacjentki dorosłe ze zdiagnozowanym aEC leczone przez onkologów biorących udział w badaniu, które nie kwalifikowały się do operacji radykalnej
- Na drugim etapie wymagano dodatkowo, aby pacjentki miały znany status mutacji MSI/MMR (potwierdzenie MSI-H/dMMR), otrzymały ≥ 1 linię leczenia systemowego zaawansowanego raka endometrium oraz wystąpiła u nich progresja choroby w okresie od 01.07.2016 do 30.06.2019
- Ogółem do badania włączono 124 chore spełniające powyższe kryteria: 21 chorych leczonych chemioterapią +/- bewacyzumabem (w tym 12 chorych leczonych doksorubicyną/doksorubicyną liposomalną) oraz 103 chore leczone immunoterapią (w tym 92 chorych leczonych pembrolizumabem)²

Wyniki

Analiza skuteczności

Oceniany punkt końcowy	Kohorta chorych leczonych PEMBRO, N = 92
rwORR, n (%)	74* (80,4%)
Czas do rwORR, mediana [mies.]	3 mies.
rwPFS, mediana (95% CI) [mies./]	29,0 (18,0; NO) liczba zdarzeń: 36/91
Oszacowane 6-mies. rwPFS [%]	83,4%
Oszacowane 12-mies. rwPFS [%]	69,9%
Oszacowane 24-mies. rwPFS [%]	55,5%
OS, mediana (95% CI) [mies.]	30,0 (30,0; NO) liczba zdarzeń: 29/92
Oszacowane 6-mies. OS [%]	93,4%
Oszacowane 12-mies. OS [%]	77,4%
Oszacowane 24-mies. OS [%]	62,0%
Czas do zakończenia leczenia, mediana (95% CI) [mies.]	24,0 (15,0; NO) liczba zdarzeń: 46/92

Uwagi

- Głównym celem badania była ocena schematów leczenia i skuteczności praktycznej terapii stosowanych w drugiej linii leczenia pacjentek z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, z progresją choroby po wcześniejszej linii leczenia, niekwalifikujących się do operacji radykalnej.
- Badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA w okresie od 2016 do 2019 r. Stosowanie PEMBRO było dopuszczalne w USA od maja 2017 r. w leczeniu nowotworów litych z MSI-H/dMMR, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, dla których nie ma satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia. Od marca 2022 r. dopuszczono stosowanie PEMBRO w monoterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

ECHO (Kelkar 2023)

endometrium z MSI-H/dMMR (rozpoznanie wg testu akceptowanego przez FDA), u których wystąpiła progresja choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym i które nie kwalifikują się do radykalnej operacji lub radioterapii.

- Selekcja chorych do badania obejmowała dwa etapy. W pierwszym etapie kwalifikowano pacjentki dorosłe ze zdiagnozowanym aEC leczonych przez onkologów biorących udział w badaniu, które nie kwalifikowały się do operacji radykalnej. Miało to na celu ocenę rozpowszechnienia testowania w kierunku MSI-H/dMMR u pacjentek z rakiem endometrium w praktyce klinicznej w USA. Na drugim etapie wymagano dodatkowo potwierdzenia MSI-H/dMMR w guzie, otrzymania ≥ 1 linii leczenia systemowego zaawansowanego raka endometrium oraz wystąpienia progresji choroby w okresie od 01.07.2016 do 30.06.2019.
- W badaniu oceniano chorych otrzymujących chemioterapię +/- bewacyzumab (najczęściej doksorubicyna/doksorubicyna liposomalna) lub immunoterapię (najczęściej pembrolizumab) w drugiej linii leczenia. Dla niniejszej analizy istotną interwencją był wyłącznie pembrolizumab w monoterapii, ekstrahowano dane wyłącznie dla tej kohorty (N = 92).
- Nie jest możliwe definitywne stwierdzenie jaka część pacjentek leczonych pembrolizumabem w drugiej linii, w pierwszej linii otrzymywała chemioterapię opartą na pochodnych platyny – dane dotyczące wcześniejszego leczenia podano jedynie dla populacji ogólnej badania, bez podziału na podgrupy (w populacji ogólnej chemioterapię zawierającą pochodne platyny stosowało wcześniej 91,9% chorych).

15.3.2.4 Manning-Geist 2022

Tabela 75. Charakterystyka (critical appraisal) badania Manning-Geist 2022.

Manning-Geist 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 5/8	Klasyfikacja AOTMIT	IV A
Liczba ośrodków	Jeden ośrodek (USA)	Sponsor	NIH/NCI
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Mediana okresu obserwacji dla PFS (populacja ogólna): 25 mies. (zakres: 1,7; 60,0). • Mediana okresu obserwacji dla OS (populacja ogólna): 25,7 mies. (zakres: 1,7; 63,1). 		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby.		
Analiza statystyczna	<p>Krzywe przeżycia konstruowano w oparciu o metodę Kaplana-Meiera, Wartości p wyznaczano za pomocą testu log-rank dla zmiennych kategoriowych oraz testu Walda w modelach proporcjonalnych hazardów Coxa dla zmiennych ciągłych.</p> <p>W analizach molekularnych i kliniczno-patologicznych uwzględniono wszystkich chorych włączone do badania. Punkty końcowe oceniane w ramach analizy skuteczności praktycznej analizowano w populacji pacjentów włączonych do badania, którzy otrzymali leczenie pierwotnie w ośrodku, w prowadzącym badanie (Centrum Onkologii MSK) i u których wykonano sekwencjonowanie MSK-IMPACT w ciągu 6 miesięcy od diagnozy.</p> <p>W podgrupie pacjentów leczonych pembrolizumabem zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi odpowiedź radiologiczną ocenianą wg kryteriów RECIST prezentowano na wykresach kaskadowych oraz swimmer's plot.</p>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, <i>progression-free survival</i>) definiowane jako czas od diagnozy do progresji choroby ocenionej w biopsji, materiale uzyskanym podczas operacji lub w badaniach obrazowych¹ • Przeżycie całkowite (OS, <i>overall survival</i>) definiowane jako czas od diagnozy do zgonu¹ • Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, <i>overall response rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (brano pod uwagę najlepszą odpowiedź) 		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Manning-Geist 2022

- Korzyść kliniczna (CB, *clinical benefit rate* [w analizie własnej zastosowano ujednolicony skrót: CBR]) definiowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą lub częściową oraz pacjenci ze stabilną chorobą
- Zmiana objętości guza nowotworowego definiowana jako iloraz średnicy guza w czasie trwania najlepszej odpowiedzi na leczenie oraz wyjściowej średnicy guza²

- 1 nie ekstrahowano danych na niniejszego punktu końcowego, nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentek leczonych pembrolizumabem, podano dane jedynie dla populacji ogólnej badania, w której tylko część pacjentek otrzymywała pembrolizumab;
- 2 nie ekstrahowano danych na niniejszego punktu końcowego, wyniki przedstawiono wyłącznie na wykresie, nie podano wyników liczbowych.

Interwencja i komparatory

Interwencja: leki stosowane w leczeniu z MSI-H/dMMR aEC w praktyce klinicznej w USA

Wśród stosowanych leków wymieniono inhibitory punktów kontrolnych: pembrolizumab (wyróżniono podgrupę pacjentek leczonych PEMBRO w monoterapii, N = 18, dla której zaprezentowano wyniki skuteczności klinicznej) oraz dostarlimab (podano informacje o jego rejestracji w leczeniu MSI-H/dMMR aEC, nie podano danych na temat stosowania DOSTAR przez pacjentki w badaniu).

Nie przedstawiono szczegółowo danych na temat leków stosowanych przez pozostałe pacjentki.

Dla analizy własnej istotna była jedynie podgrupa pacjentek leczonych PEMBRO, N = 18.

Podano informację o stosowaniu pembrolizumabu zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnym[^]

[^] na stronie FDA podano, że: od 2017 r. dopuszczono stosowanie pembrolizumabu w monoterapii w leczeniu nieresekcyjnych lub przerzutowych nowotworów litych z MSI-H lub dMMR, z progresją choroby po wcześniejszej linii leczenia, bez satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia (w procedurze przyspieszonej rejestracji – „*accelerated approval*”) oraz od 2022 r. (rejestracja „zwykła”) – w leczeniu zaawansowanego raka endometrium z MSI-H/dMMR [potwierdzenie w teście autoryzowanym przez FDA] z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym, u chorych nie kwalifikujących się do radykalnej operacji lub radioterapii.

Populacja

Kryteria włączenia	Do badania włączano pacjentki, u których w okresie od 03.2015 do 07.2020 wykonano autoryzowany przez FDA test typu <i>tumor-normal sequencing</i> (sekwencjonowania całego genomu z porównaniem mutacji występujących w guzie oraz w prawidłowej tkance nienowotworowej, mające na celu poszukiwanie mutacji, które mogą stanowić cel dla leków przeciwnowotworowych) – MSK-IMPACT, spełniające następujące kryteria ⁵										
	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznany rak endometrium • Stwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (MSI-H) lub mutacji patogennych w jednym z następujących genów: <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>, <i>EPCAM</i> (MSK-IMPACT) 										
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie ICIs w ramach badania klinicznego 										
Charakterystyka populacji [^]	Mechanizm nieprawidłowości w obrębie genów MMR, n (%)			Podtyp histologiczny,				Stopień zaawansowania klinicznego, n (%)		Liczba wcześniejszych linii leczenia cytotoksycznego, mediana (zakres)	
	Mutacje germinalne	Mutacje somatyczne	Hipermetylacja promotora genu <i>MLH1</i>	Endometrioidalny, st. 1	Endometrioidalny, st. 2	Endometrioidalny, st. 3	Nieznane	Inny	I/II		III/IV
Podgrupa pacjentek z nawrotowym EC leczonych PEMBRO, N = 18	1 (5,6%)	1 (5,6%)	16 (88,9%)	5 (27,8%)	4 (22,3%)	6 (33,3%)	2 (11,1%)	1 (5,6%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	1 (0-2)
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy.										

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Manning-Geist 2022

- 1 rozpoznany rak endometrium, test MSK-IMPACT przeprowadzony w okresie od 03.2015 do 07.2020, patogenetyczne mutacje germinalne w obrębie genów MMR
- 2 w tym: 120 pacjentek z hipermetylacją promotora genu *MLH1*, 25 pacjentek z mutacją germinalną MMR i 39 pacjentek z mutacją somatyczną MMR.

Wyniki**Analiza skuteczności**

Podgrupa pacjentek z nawrotowym EC z MSI-H/dMMR, leczone pembrolizumabem zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (N = 18)

Punkt końcowy	<i>MLH1</i> ph, N = 16	Mutacje germinalne, N = 1	Mutacje somatyczne, N = 1	Ogółem, N = 18
PD	4 (25%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (22,3%*)
StD	2 (12,5%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (11,1%*)
PR	8 (50,0%*)	bd.	bd.	bd.
CR	2 (12,5%*)	bd.	bd.	bd.
CBR	12* (75%)	1 (100%) [^]	1 (100%) [^]	14 (77,8%*)
ORR	10* (63%)	1 (100%) [^]	1 (100%) [^]	12 (66,7%*)
TMB, mediana (zakres)	33,8 mt/Mb (22,8-66,7 mt/Mb)	bd.	bd.	bd.

[^] odnotowano odpowiedź na leczenie u jednej pacjentki (100%), dane przedstawiono na wykresie, nie podano, czy jest to odpowiedź całkowita, czy częściowa.

Uwagi

- Głównym celem badania było porównanie charakterystyki kliniczno-patologicznej, zmian genomowych (liczba mutacji, obecność charakterystycznych mutacji), stopnia naciekania komórek immunologicznych oraz efektów klinicznych leczenia przeciwnowotworowego u pacjentek z MSI-H/dMMR w zależności od mechanizmu nieprawidłowości w obrębie genów MMR: mutacje germinalne, mutacje somatyczne, hipermetylacja promotora genu *MLH1*.
- Pacjentki klasyfikowano w zależności od mechanizmu MMR: mutacje germinalne („Lynch-like”), mutacje somatyczne, hipermetylacja promotora genu *MLH1* oraz od nieprawidłowego genu: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (nie odnotowano mutacji *EPCAM*).
- Autorzy nie podali szczegółowych danych na temat leczenia stosowanego przez wszystkie pacjentki włączone do badania. Podali jednak informacje, że podgrupa pacjentek z nawrotowym EC (N = 18) otrzymywała pembrolizumab w monoterapii, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (interwencja oceniana w niniejszej analizie). Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane wyłącznie dla wyróżnionej w badaniu podgrupy pacjentek leczonych PEMBRO.
- Badanie przeprowadzono na podstawie danych pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej w USA od 2015 do 2020 roku, podano, że pembrolizumab stosowano zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (*on label*). Od 2017 r. dopuszczono stosowanie PEMBRO w monoterapii w leczeniu pacjentek z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi nowotworami litymi z MSI-H/dMMR, z progresją po leczeniu wcześniejszej linii, bez satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia

15.3.2.5 Toboni 2023

Tabela 76. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Toboni 2023.

Toboni 2023										
Metodyka										
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne									
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)									
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT					IV A			
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA)					Sponsor	Brak zewnętrznych źródeł finansowania			
Okres obserwacji	bd.									
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby.									
Analiza statystyczna	Punkty końcowe oceniane w podgrupach wyróżnionych w zależności profilu molekularnego przedstawiano za pomocą krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Analiza różnic międzygrupowych nie stanowiła przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy, w związku z czym nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tych analiz.									
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rwOS, z ang. <i>real-world overall survival</i>) definiowane jako czas od pobrania tkanki do analizy (surogat dla diagnozy) do ostatniego kontaktu lub czas od rozpoczęcia leczenia do ostatniego kontaktu Czas leczenia pembrolizumabem definiowany jako czas od otrzymania pierwszej do ostatniej dawki PEMBRO 									
Interwencja i komparatory										
<u>Interwencja</u> : pembrolizumab w monoterapii stosowany przez wszystkie pacjentki w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA										
Populacja										
Kryteria włączenia	Do badania włączano pacjentki, u których przeprowadzono analizę mutacji genetycznych w obrębie guza w laboratorium certyfikowanym przez CLIA/CAP, wymagano spełnienia następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie raka endometrium stwierdzenie aberracji w obrębie genu <i>MLH1</i> w guzie (hipermetylacja, mutacja) w teście wykonanym w certyfikowanym przez CLIA/CAP laboratorium kryterium włączenia do analizy skuteczności praktycznej – dostępne dane o klinicznych punktach końcowych w bazie danych Caris CODEai 									
Kryteria wykluczenia	brak									
Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres)	Podtyp histologiczny, n (%)						Zaawansowanie raka endometrium, n (%)		
		Endometrioidny	Surowiczy	Mięsaki-rak	Jasnokomórkowy	Mieszany	Inny	Pierwotny	Przerzutowy	Niejasne
Kohorta pacjentek z rakiem endometrium, N = 1673	66 (24–90)	960 (57,4%)	35 (2,09%)	22 (1,32%)	17 (1,02%)	51 (3,05%)	588 (35,1%)	1197 (71,5%)	464 (27,7%)	12 (0,72%)

Keytruda (pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Toboni 2023

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy.

Przepływ chorych

- Zidentyfikowano 1673 pacjentek z rakiem endometrium z aberracjami *MLH1* (1492 pacjentek z hipermetylacją promotora genu *MLH1* i 181 pacjentek z mutacjami w genie *MLH1*)
- Dla 972 z tych pacjentek w bazie danych Caris CODEai dostępne były dane dotyczące klinicznych punktów końcowych (pacjentki uwzględniono w analizie skuteczności praktycznej)

Wyniki

Analiza skuteczności

Oceniany punkt końcowy	MLH1 HM		MLH1 MT	
	N	mediana [mies.]	N	mediana [mies.]
OS, populacja ogólna ¹	849	41,4	123	55,9
OS, podgrupa pacjentek z rakiem endometrioidalnym ¹	491	49,7	56	58,4
OS, populacja ogólna ²	145	41,7	23	NO
Czas leczenia PEMBRO	127	6,0	21	9,9

MLH1 HM – hipermetylacja promotora genu *MLH1*, MLH1 MT – mutacja w genie *MLH1*.

1 definiowana jako czas od pobrania próbki do analizy do ostatniego kontaktu;

2 definiowana jako czas od rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem do ostatniego kontaktu.

Uwagi

- Głównym celem badania było porównanie przeżycia i odpowiedzi na leczenie ICIs w podgrupach pacjentek z rakiem endometrium wyróżnionych z zależności od mechanizmu nieprawidłowości w obrębie genu *MLH1* (gen naprawy DNA, najczęściej odpowiedzialny za zaburzenia mechanizmu naprawy DNA): hipermetylacją promotora genu *MLH1* vs mutacje w genie *MLH1*. Samo porównanie nie było istotne dla niniejszej analizy, jednak obie podgrupy stanowiły część populacji docelowej w związku z czym ekstrahowano dane dla obu podgrup.
- Badanie przeprowadzono w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA. W 2017 r. FDA zarejestrowało pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg i.v. co 3 tyg. we wskazaniu: leczenie dorosłych z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi nowotworami litymi z MSI-H/dMMR, z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu, dla których nie ma satysfakcjonujących alternatywnych opcji leczenia, od 2020 r. dopuszczano również stosowanie pembrolizumabu w dawce 400 mg co 6 tyg. w takim wskazaniu, od 2022 r. FDA dopuściło pembrolizumab w monoterapii w dawce 200 mg i.v. co 3 tyg. lub 400 mg i.v. co 6 tyg. we wskazaniu: leczenie chorych z zaawansowanym EC z MSI-H/dMMR (test autoryzowany przez FDA), z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu systemowym, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji lub radioterapii.

15.1 Wyszukiwanie systematyczne badań oceniających dostarlimab

We własnym wyszukiwaniu systematycznym danych źródłowych dla pembrolizumabu nie zidentyfikowano badań pierwotnych, w których porównywano bezpośrednio pembrolizumab stosowany u chorych z zaawansowanym lub nawrotowym EC z MSI-H/dMMR z odpowiednim komparatorem – dostarlimabem. Do analizy klinicznej włączono jedną dostarczoną przez Zleceniodawcę [REDACTED]

[REDACTED] przeprowadzono własny przegląd systematyczny badań pierwotnych oceniających dostarlimab w docelowej populacji chorych. Poszukiwano wszystkich dostępnych badań oceniających dostarlimab, [REDACTED] Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań zastosowane w wyszukiwaniu przedstawiono w dalszej części rozdziału.

Proces wyszukiwania i selekcji oraz zakres przeszukanych źródeł danych był taki sam, jak w wyszukiwaniu przeprowadzonym dla pembrolizumabu.

15.1.1 Strategia wyszukiwania badań oceniających dostarlimab

Strategię wyszukiwania opracowano analogicznie, jak w przypadku wyszukiwania przeprowadzonego dla ocenianej terapii pembrolizumabem. Wykonane kwerendy, wraz z liczbą trafień, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 77. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	"Endometrial Neoplasms"[mh] AND endometrial cancer	26 550
#2	dostarlimab	112
#3	#1 AND #2	38

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('endometrium cancer'/exp OR (endometrial AND cancer)) AND [embase]/lim	78525
#2	'dostarlimab'/exp AND [embase]/lim	675
#3	#1 AND #2	262

Tabela 79. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	[mh "endometrial neoplasms"] OR endometrial cancer	3041
#2	dostarlimab	75
#3	#1 AND #2	29

Wyszukiwanie przeprowadzono 25.01.2024 roku.

15.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w wyszukiwaniu oceniającym dostarlimab

Wyszukiwanie badań oceniających dostarlimab przeprowadzono na podstawie predefiniowanych kryteriów, zgodnie ze schematem PICOS – patrz: tabela poniżej.

Tabela 80. Kryteria PICOS przyjęte w wyszukiwaniu badań oceniających dostarlimab.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Takie same jak w wyszukiwaniu badań oceniających pembrolizumab.	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Dostarlimab (DOSTAR) stosowany w monoterapii, zgodnie z aktualnymi zapisami ChPL	<ul style="list-style-type: none"> Dostarlimab (DOSTAR) stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL Inne terapie
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Poszukiwano badań z dowolną grupą kontrolną, jak i bez grupy kontrolnej.	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	OS i/lub PFS	Brak oceny OS lub PFS.
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	Poszukiwano badań pierwotnych	Nie włączano badań wtórnych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

15.1.3 Wyniki wyszukiwania badań oceniających dostarlimab

W wyniku wykonanego 25.01.2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 329 trafień: 38 w Pubmed, 262 w Embase i 29 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 51 duplikatów.

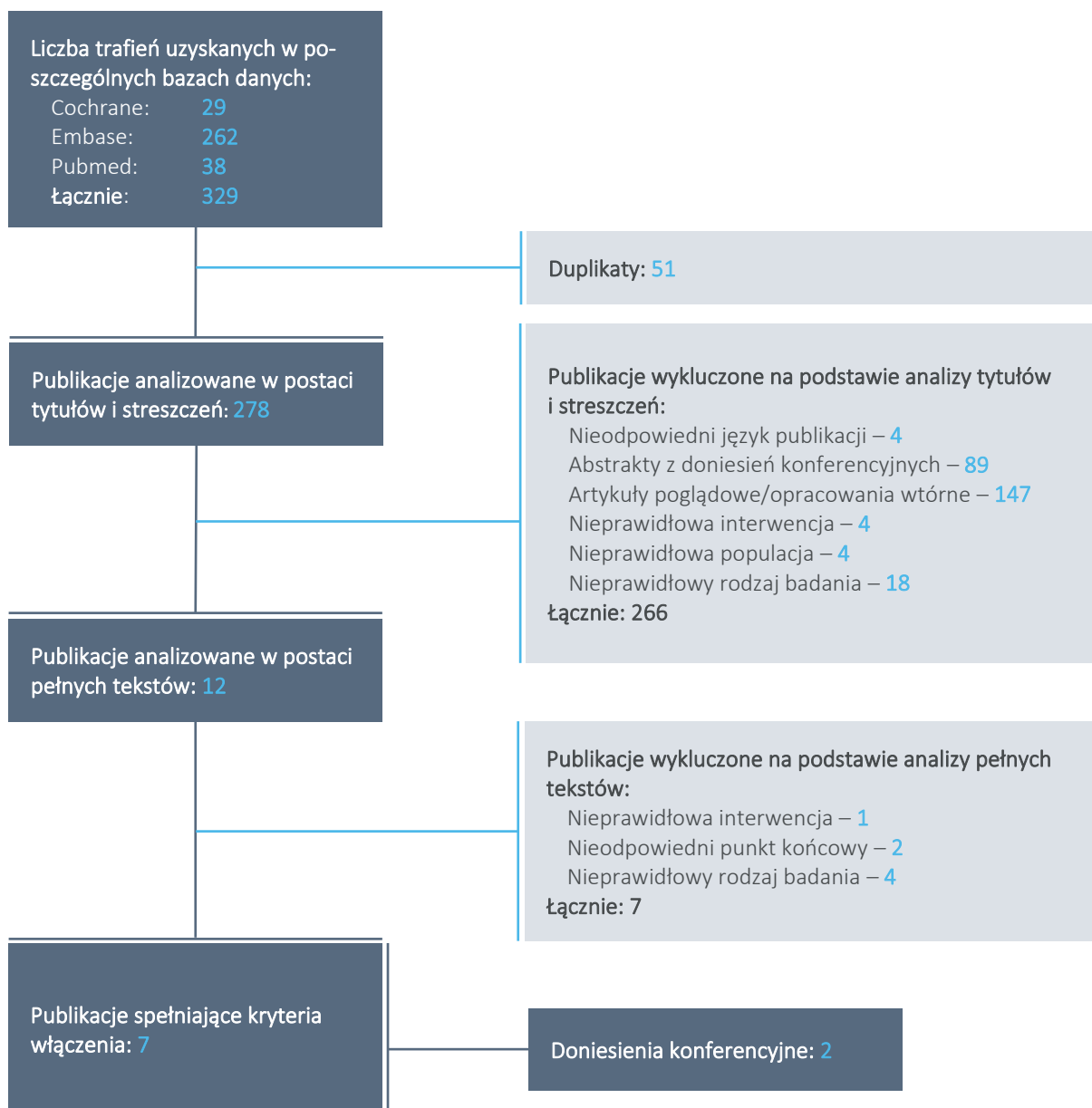
Analiza tytułów i streszczeń objęła 278 pozycji, spośród których 266 wykluczono na tym etapie – 4 z powodu publikacji w języku innym niż polski i angielski, 89 stanowiły doniesienia konferencyjne, a 147 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 18 rekordach streszczono badania pierwotne o nieodpowiedniej metodyce, 4 dotyczyły badań oceniających niewłaściwą interwencję, a kolejne 4 – badań obejmujących nieodpowiednią populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 12 publikacji, spośród których 7 nie spełniło przyjętych kryteriów selekcji. Wśród wykluczonych publikacji, 4 przedstawiały badania o niewłaściwej metodyce, a jedna – ocenę interwencji innej niż dostarlimab. Dwie publikacje wykluczono z uwagi na brak oceny poszukiwanych punktów końcowych (jedna analiza farmakokinetyczna i jedno badanie obserwacyjne nie oceniające OS ani PFS). Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w dalszej części rozdziału.

Przyjęte kryteria włączenia spełniło 5 artykułów pełnotekstowych, z których wszystkie prezentowały wyniki jednoramiennego badania klinicznego I fazy – GARNET.

Wyniki selekcji publikacji w wyszukiwaniu badań oceniających dostarlimab przedstawiono poniżej, na diagramie PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

Wykres 11. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania badań pierwotnych, oceniających dostarlimab.



Wyniki przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego potwierdziły, że badanie GARNET jest jedyną próbą kliniczną oceniającą dostarlimab pod względem przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji w docelowej populacji chorych. Odnalezione publikacje prezentowały wyniki analiz o zróżnicowanym zakresie punktów końcowych, przeprowadzonych przy trzech kolejnych datach odcięcia – patrz: tabela poniżej.

Tabela 81. Wyniki wyszukiwania badań oceniających dostarlimab – publikacje pełnotekstowe z badania GARNET, prezentujące wyniki oceny skuteczności lub bezpieczeństwa dostarlimabu w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, po wcześniejszym leczeniu standardowym

Publikacja	Data odcięcia	Mediana okresu obserwacji	N	Punkty końcowe
<i>André 2023</i>	01.11.2021	27,6 mies.	143	PFS, OS, ORR
<i>Oaknin 2023</i>	01.11.2021	27,6 mies.	153	ORR, DoR, BOR, DCR, PFS, OS, bezpieczeństwo
<i>Kristeleit 2022</i>	01.03.2020	16,3 mies.	88	PROs (EORTC QLQ-C30)
<i>Oaknin 2022</i>	01.03.2020	16,3 mies.	129	ORR, DoR, DCR, BOR, irORR, irDCR, irDoR, PFS, OS, bezpieczeństwo
<i>Oaknin 2020</i>	08.07.2019	11,2 mies.	104	ORR, BOR, DCR, DoR, PFS, OS, bezpieczeństwo

Spośród pięciu odnalezionych publikacji z badania GARNET, zawierających ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa dostarlimabu w poszukiwanej grupie pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC po wcześniejszym leczeniu standardowym, najnowsze i najpełniejsze wyniki oceny przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji zidentyfikowano w publikacji *Oaknin 2023* (krzywe OS i PFS dla poszukiwanej grupy chorych uzyskane w analizie przy tej samej dacie odcięcia zaprezentowano również w artykule *André 2023*, jednak w pracy *Oaknin 2023* dostępny był szerszy zakres oszacowań OS i PFS w poszczególnych punktach czasowych). W uzupełniającym wyszukiwaniu doniesień konferencyjnych odnaleziono ponadto 2 prace zawierające dodatkowe oszacowania OS i PFS (w dodatkowych punktach czasowych): *Oaknin 2022a* i *Tinker 2022*.

15.1.4 Publikacje, które spełniły kryteria włączenia, przyjęte dla badań oceniających dostarlimab

- André 2023** André T, Berton D, Curigliano G, Sabatier R, Tinker AV, Oaknin A, Ellard S, de Braud F, Arkenau HT, Trigo J, Gravina A, Kristeleit R, Moreno V, Abdeddaim C, Vano YA, Samouëlian V, Miller R, Boni V, Torres AA, Gilbert L, Brown J, Dewal N, Dabrowski C, Antony G, Zografos E, Veneris J, Banerjee S. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(11):e2341165
- Kristeleit 2022** Kristeleit R, Mathews C, Redondo A, Boklage S, Hanlon J, Im E, Brown J. Patient-reported outcomes in the GARNET trial in patients with advanced or recurrent mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high endometrial cancer treated with dostarlimab. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32(10):1250-1257
- Oaknin 2020** Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, Barretina-Ginesta MP, Moreno V, Gravina A, Abdeddaim C, Banerjee S, Guo W, Danaee H, Im E, Sabatier R. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(11):1766-1772
- Oaknin 2022** Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouelian V, Boni V, Duska L, Ghamande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath C III, Guo W, Im E, Zildjian S, Han X, Duan T, Veneris J, Pothuri B. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022; 10(1)
- Oaknin 2023** Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley DM, Kristeleit R, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller R, Pikiel J, Mirza MR, Dewal N, Antony G, Dong Y, Zografos E, Veneris J, Tinker AV. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res* 2023; 29(22):4564-4574
- Oaknin 2022a [doniesienie konferencyjne]** Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Ghamande SA, Gravina A, Calvo E, Banerjee SN, Miller R, Pikiel J, Mirza MR, Duan T, Zildjian S, Zografos E, Veneris JT, Tinker A, Powell MA. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol* 2022; 40(16).
- Tinker 2022 [doniesienie konferencyjne]** Tinker AV, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley D, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller R, Pikiel J, Mirza MR, Duan T, Antony G, Zildjian S, Zografos E, Veneris J, Oaknin A. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab in the GARNET study. *Ann Oncol* 2022; 33:S798-S799.

15.1.5 Publikacje wykluczone w wyszukiwaniu dla dostarlimabu na etapie selekcji pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Melhem M, Hanze E, Lu S, Alskär O, Visser S, Gandhi Y. Population pharmacokinetics and exposure–response of anti-programmed cell death protein-1 monoclonal antibody dostarlimab in advanced solid tumours. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(9):4142-4154

Mathews C, Lorusso D, Coleman RL, Boklage S, Garside J. An Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Dostarlimab and Doxorubicin for the Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *Oncologist* 2022; 27(12):1058-1066

Goulden S, Heffernan K, Sen Nikitas F, Shukla U, Knott C, Hunger M, Pahwa A, Schade R. Outcomes of dostarlimab versus chemotherapy in post-platinum patients with recurrent/advanced endometrial cancer: data from the GARNET trial and the National Cancer Registration Service in England. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(11):1715-1723

Goulden S, Shen Q, Coleman RL, Mathews C, Hunger M, Pahwa A, Schade R. Outcomes for Dostarlimab and Real-World Treatments in Post-platinum Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: The GARNET Trial Versus a US Electronic Health Record–based Control Arm. *J Health Econ Outcomes Res* 2023; 10(2):53-61

Ducceschi M, Polignano M, Bini M, Lopez S, Conca E, Tamborini E, Perrone F, Carlo Stella G, Petrella MC, Carciotto R, Artioli G, Maffei V, Sartor L, Raspagliesi F, Mantiero M. The Revolution of Immunotherapy in Gynecological Cancers: The Lazarus Effect in Endometrial Cancer. *J Clin Med* 2023; 12(17)

Rodrigues M, Eberst L, Follana P, Gauthier L, Jacquemin V, Tessier C, El Mouaddin N, Boudier P, Fiteni F, Angeli E, Roche S, Delanoy N, Sabatier R, Flippot R, de la Motte Rouge T. Real-world dostarlimab use in advanced/recurrent endometrial cancer in France. *Bull Cancer* 2023; 110(10):1041-1050

Morton M, Marcu I, Levine M, Cosgrove C, Backes F, O'Malley D, Chambers L. Evaluation of Efficacy and Adverse Events after Second Immunotherapy Exposure in Endometrial and Cervical Carcinoma. *Obstet Gynecol* 2023; 142(2):360-363.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza farmakokinetyki dostarlimabu w populacji chorych z zaawansowanymi guzami litymi, przeprowadzona na podst. danych z badania GARNET.

Nieodpowiednia metodyka badania – porównanie pośrednie pomiędzy dostarlimabem a chemioterapią (doksorubicyna), przeprowadzone metodą IPTW, na podstawie danych z badań pierwotnych GARNET i ZoptEC, przeprowadzonych odrębnie dla dostarlimabu i doksorubicyny; wykorzystano dane z badania GARNET uzyskane przy dacie odcięcia 01.03.2020; wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa oraz PROs zostały uprzednio przeprowadzone i opublikowane w odrębnych, pierwotnych publikacjach. Ponadto analizę skuteczności po stronie dostarlimabu przeprowadzono po wykluczeniu części pacjentek niepasujących do grupy komparatora, w związku z czym populacja w ocenie skuteczności została ograniczona z wyjściowych 129 pacjentek włączonych do badania do 92 chorych.

Nieodpowiednia metodyka badania – porównanie pośrednie pomiędzy grupą chorych otrzymujących dostarlimab a kohortą pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (Wielka Brytania), przeprowadzone metodą MAIC; dla dostarlimabu wykorzystano dane z badania GARNET uzyskane przy dacie odcięcia 01.11.2021 r.; analiza skuteczności przeprowadzona przy tej samej dacie odcięcia danych została uprzednio opublikowana w odrębnej, pierwotnej publikacji. Ocenę w omawianej pracy przeprowadzono w zawężonych populacjach, z uwagi na konieczność dopasowania do ramienia komparatora (do 18, 62 i 67 pacjentek, w zależności od wariantu analizy, z wyjściowej kohorty 153 chorych włączonych do kohorty A1 badania GARNET).

Nieodpowiednia metodyka badania - porównanie pośrednie pomiędzy grupą chorych otrzymujących dostarlimab a kohortą pacjentek leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (USA, baza Flatiron Health), przeprowadzone metodą IPTW; dla dostarlimabu wykorzystano dane z badania GARNET uzyskane przy dacie odcięcia 01.11.2021 r.; analiza skuteczności przeprowadzona przy tej samej dacie odcięcia danych została uprzednio opublikowana w odrębnej, pierwotnej publikacji. Ocenę w omawianej pracy przeprowadzono w zawężonej populacji, z uwagi na konieczność dopasowania do ramienia komparatora (147 pacjentek z wyjściowej kohorty 153 chorych włączonych do kohorty A1 badania GARNET).

Nieodpowiednia metodyka badania - seria przypadków; opisano wyniki leczenia 6 pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych dostarlimabem, u których oceniane leczenie rozpoczęto u chorych w złym stanie sprawności (ECOG 3 lub 4), i u których odnotowano silną i szybką odpowiedź kliniczną.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie obserwacyjne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej we Francji w kohorcie pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. W badaniu analizowano odpowiedź na leczenie dostarlimabem oraz bezpieczeństwo terapii, jednak nie oceniano przeżycia całkowitego ani przeżycia wolnego od progresji. W związku z faktem, że włączona do AKL analiza MAIC opierała się na porównaniu OS i PFS, brak oceny tych punktów końcowych w opisywanym badaniu uniemożliwił jego uwzględnienie w aktualizacji porównania pośredniego.

Nieprawidłowa interwencja – retrospektywne badanie obserwacyjne, do którego włączono tylko jedną pacjentkę z EC leczoną dostarlimabem.

15.1.6 Charakterystyka badania GARNET

Tabela 82. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania GARNET.

GARNET (NCT02715284, <i>Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wielokohortowe, jednoramienne badanie kliniczne I fazy <i>open-label</i>		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Skala NICE	7/8	Klasyfikacja AOTMIT	IID
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (123 ośrodki w Ameryce Płn. i w Europie, w tym 2 ośrodki w Polsce [<i>André 2023</i>])	Sponsor	<i>Tesaro, Inc.</i>
Okres obserwacji	<p>W kohorcie A1 obejmującej pacjentki z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR mediana <i>follow-up</i> była równa:</p> <ul style="list-style-type: none"> 11,2 mies. w momencie pierwszej analizy <i>interim</i> (data odcięcia danych: 01.07.2019) (<i>Oaknin 2020</i>) 16,3 mies. w momencie drugiej analizy <i>interim</i> (data odcięcia danych: 01.03.2020) (<i>Oaknin 2022</i>) 27,6 mies. w momencie trzeciej analizy <i>interim</i> (data odcięcia danych: 01.11.2021) (<i>Oaknin 2023</i>) 		
Oszacowanie wielkości próby [<i>Oaknin 2023</i>]	<p>Zgodnie z przyjętym przez autorów planem badania, wymagane było włączenie do kohorty A1 co najmniej 100 pacjentek z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR, maksymalnie włączonych mogło być do 165 chorych. Jako hipotezę zerową przyjęto stwierdzenie, że rzeczywisty odsetek odpowiedzi wynosił $\leq 20\%$, a jako hipotezę alternatywną – $\geq 40\%$. Początkowo planowano włączenie do kohorty 65 chorych, co miało zapewnić 92% moc statystyczną w odrzuceniu hipotezy zerowej (ORR $\leq 20\%$) przy wartości ORR równej 40% ($\alpha = 2,5\%$, test jednostronny). Zwiększenie liczebności kohorty A1 do 100 chorych pozwalało na wykluczenie ORR $\leq 25\%$ przy założeniu, że zaobserwowany odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 35%^.</p>		
Analiza statystyczna [<i>Oaknin 2023, Oaknin 2020</i>]	<p>Zmienne kategoryjne przedstawiano jako liczbę (n) oraz odsetek pacjentów ze zdarzeniem, a zmienne ciągłe jako liczbę pacjentów (n), średnią i odchylenie standardowe oraz medianę z zakresem. Tam, gdzie było to odpowiednie, konstruowano 95% przedziały ufności w oparciu o metodę Cloppera-Pearsona. Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” analizowano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.</p> <p>Skuteczność oceniano w populacji pacjentek, które otrzymały ≥ 1 dawkę dostarlimabu, wyjściowo miały chorobę mierzalną (definiowana jako ≥ 1 docelowa zmiana nowotworowa w ocenie przeprowadzonej przez BICR), były obserwowane przez ≥ 6 miesięcy do daty odcięcia danych, bez względu na to czy po rozpoczęciu leczenia oceniano zmiany nowotworowe. Z oceny czasu odpowiedzi na leczenie (DoR) wykluczono pacjentki, u których nie odnotowano częściowej ani całkowitej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, które otrzymały ≥ 1 dawkę dostarlimabu (do daty odcięcia danych).</p> <p>Jakość życia oceniano w populacji chorych włączonych do kohorty A1, które otrzymały ≥ 1 dawkę dostarlimabu, oraz wypełniły odpowiedni kwestionariusz wyjściowo oraz co najmniej jednokrotnie po rozpoczęciu leczenia (<i>Kristeleit 2022</i>).</p>		
Punkty końcowe [<i>Oaknin 2023, Oaknin 2020, protokół</i>]	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR</u> (z ang. <i>Objective Response Rate</i>) definiowana jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą (CR, z ang. <i>Complete Response</i>) lub częściową odpowiedź na leczenie (PR, z ang. <i>Partial Response</i>), oceniana przez zaślepioną niezależną centralną komisję zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 		

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

GARNET (NCT02715284, *Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020*)

- Czas trwania odpowiedzi na leczenie, DoR (z ang. *Duration Of Response*) definiowany jako czas od udokumentowanej całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, progresję definiowano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. (ocena zaślepionej niezależnej centralnej komisji)

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Odsetek kontroli choroby, DCR (z ang. *Disease Control Rate*) definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub ze stabilną chorobą[^], oceniane przez zaślepioną niezależną centralną komisję zgodnie z kryteriami RECIST v1.1
- Przeżycie bez progresji choroby, PFS (z ang. *Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej, progresję choroby definiowano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (ocena niezależnej zaślepionej centralnej komisji)
- Przeżycie całkowite, OS (z ang. *Overall Survival*) definiowane jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu z dowolnej przyczyny
- Obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów irRECIST, irORR (z ang. *immune-related Objective Response Rate*) definiowana jako odsetek pacjentów osiągających całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, oceniana przez badacza zgodnie z kryteriami irRECIST
- Odsetek kontroli choroby wg kryteriów irRECIST, irDCR (z ang. *immune-related Disease Control Rate*) definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub ze stabilną chorobą, oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami irRECIST
- Czas trwania odpowiedzi wg kryteriów irRECIST, irDoR (z ang. *immune-related Duration Of Response*) definiowany jako czas od udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, progresję definiowano zgodnie z kryteriami irRECIST (ocena badacza)
- Przeżycie bez progresji choroby wg kryteriów irRECIST, irPFS (z ang. *immune-related Progression-Free Survival*) definiowane jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi wcześniej, progresję choroby definiowano zgodnie z kryteriami irRECIST (ocena badacza)
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploracyjne punkty końcowe:

- Ocena jakości życia – zmiana wyniku oceny w kwestionariuszach EQ-5D-5L oraz EORTC QLQ-C30 (*Kristeleit 2022*)

[^] w publikacji *Oaknin 2020* podano, że wymagano utrzymywania się takiego stanu przez ≥ 12 tygodni. W późniejszych publikacjach oraz w protokole badania nie odnaleziono informacji na temat wymaganego czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (równego 12 tygodni ani innego), autorzy podali jedynie, że odpowiedź na leczenie powinna być zgodna z kryteriami RECIST v1.1.

Interwencja i komparatory (protokół)

Interwencja: dostarlimab (DOSTAR) w monoterapii – stosowany przez wszystkie pacjentki włączone do badania (badanie bez grupy kontrolnej).

Dawkowanie: DOSTAR podawano w 30-minutowych wlewach dożylnych: jako 4 pierwsze dawki leku pacjentki otrzymywały DOSTAR w dawce 500 mg i.v., podawany w odstępach 3-tygodniowych, następnie kontynuowano leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby, wycofania chorej z badania lub wystąpienia innych kryteriów zakończenia leczenia – stosowano DOSTAR w dawce 1000 mg i.v. w odstępach 6-tygodniowych.

Zakończenie leczenia: leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia jednej z następujących sytuacji:

- progresja choroby oceniana wg kryteriów RECIST v1.1, irRECIST lub na podstawie oceny klinicznej badacza
- wycofanie przez pacjentkę zgody na udział w badaniu
- nieakceptowalna toksyczność (w protokole badania szczegółowo wymienione zostały zdarzenia kwalifikowane jako tzw. toksyczność ograniczająca dawkę leku [DLT, z ang. *Dose-Limiting Toxicity*], wymagające zakończenia stosowania dostarlimabu)
- kontynuacja leczenia wiąże się z ryzykiem dla pacjentki (wg badacza lub sponsora)
- poważne nieprzestrzeganie protokołu (wg badacza lub sponsora)
- decyzja pacjentki
- ciąża pacjentki

GARNET (NCT02715284, *Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020*)

- zgon.

Modyfikacja dawkowania: stosowanie DOSTAR powinno być wstrzymane w razie wystąpienia związanych z leczeniem AEs 3 stopnia i może być wznowione po wycofaniu objawów do ≤ 1 stopnia, związane z leczeniem AEs 4 stopnia wymagają trwałego zakończenia leczenia. W sytuacji wystąpienia immunologicznych AEs specjalnego zainteresowania (wymienionych w protokole badania), należy wstrzymać stosowanie dostarlimabu do czasu stabilizacji klinicznej i metabolicznej chorej oraz do wycofania objawów do ≤ 1 stopnia. Jeśli leczenie immunologicznych AEs obejmuje stosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, do czasu ponownego włączenia dostarlimabu całkowita dawka dobową steroidów powinna zostać zmniejszona do ≤ 10 mg prednizonu (lub ekwiwalent). W protokole przedstawione są szczegółowe wytyczne postępowania w poszczególnych immunologicznych AEs specjalnego zainteresowania.

Leczenie niedozwolone: od momentu skryningu przez cały czas leczenia w badaniu niedozwolone było stosowanie następujących leków: systemowe leczenie przeciwnowotworowe, leczenie biologiczne, immunoterapia niewyróżniona w protokole, chemioterapia niewyróżniona w protokole, leki oceniane w badaniach inne niż dostarlimab, radioterapia – od 3 tygodni przed rozpoczęciem badaniem, przez cały czas stosowania leczenia (dopuszczalne było stosowanie radioterapii paliatywnej na ograniczone pole stosowanej >1 tydzień przed rozpoczęciem leczenia), leczenie operacyjne zmian nowotworowych (moment przeprowadzenia radioterapii lub leczenia operacyjnego zmian nowotworowych będzie traktowany jako wystąpienie progresji choroby), glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe – z wyjątkiem ich stosowania w celu opanowania objawów podejrzewanych immunologicznych AEs (dozwolone było stosowanie kortykosteroidów wziewnych, wstrzyknięć steroidów, steroidowych kropli do oczu. Jeśli sytuacja kliniczna wymagała stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych, było to dopuszczalne, pod warunkiem zakończenia ich stosowania ≥ 24 h przed podaniem kolejnej dawki dostarlimabu), szczepionki żywe stosowane w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku (stosowanie sezonowych szczepionek przeciw grypie niezawierających żywych wirusów było dozwolone).

Populacja (protokół)

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia, które łącznie musiały spełnić pacjentki kwalifikowane do kohorty A1 w fazie 2B (opis faz badania w dalszej części tabeli – sekcja „Uwagi”) obejmujące: kryteria selekcji wspólne dla wszystkich chorych włączanych do niniejszego badania [kryteria ogólne], kryteria dotyczące wyłącznie fazy 2B [faza 2B] oraz kryteria specyficzne dla kohorty A1 [kohorta A1].

[kryteria ogólne]

- Wiek ≥ 18 lat

[faza 2B]

- Histologiczne lub cytologicznie potwierdzony nawrotowy lub zaawansowany nowotwór lity z chorobą mierzalną zgodnie z kryteriami RECIST v1.1

[kohorta A1]

Kryteria włączenia

- Nawrotowy lub zaawansowany rak endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (MSI-H/dMMR)
- Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu dwulekowym schematem terapii zawierającym pochodne platyny
- Otrzymanie ≤ 2 linii leczenia przeciwnowotworowego w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej (stopień $\geq III B$) (dopuszczano wcześniejsze stosowanie hormonoterapii, której nie liczone jako jednej z linii leczenia przeciwnowotworowego)
- Dowolny podtyp histologiczny raka endometrium z wyjątkiem mięsaka (w tym mięsaka rak)
- Wymagano, aby pacjentki dostarczyły dwa wyniki badań obrazowych ukazujące zwiększenie wymiarów guza spełniające kryteria progresji choroby (PD) wg RECIST v1.1 występujące w trakcie lub po leczeniu ostatnią linią leczenia przeciwnowotworowego, pomiary powinny być wykonane przed przyjęciem pierwszej dawki dostarlimabu
- Choroba mierzalna zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 – wymagano obecności ≥ 1 zmiany mierzalnej w badaniu obrazowym wykonanym w momencie rozpoczęcia badania oraz jej centralnego potwierdzenia
- Status MSI-H/dMMR powinien być stwierdzony w trakcie skryningu za pomocą jednego z następujących testów: badanie immunohistochemiczne (IHC), łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR) lub sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) wykonane w lokalnym, certyfikowanym laboratorium, ostateczna decyzja o włączeniu pacjentki do badania powinna być podjęta na podstawie wyników badania immunohistochemicznego (badanie wykonane w centralnym laboratorium lub centralne potwierdzenie wyników uzyskanych w lokalnym laboratorium)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

GARNET (NCT02715284, Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020)

[faza 2B]

- Udostępnienie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej, utrwalonej w formalinie lub zatopionej w parafinie (u chorych, które nie miały takiej próbki, przed rozpoczęciem badania powinna być wykonana biopsja tkanki nowotworowej [z guza pierwotnego lub zmiany przerzutowej], biopsja powinna być pobrana z łatwo dostępnej lokalizacji, obciążonej niskim ryzykiem związanym z zabiegiem; nie dopuszczano biopsji wątroby, mózgu, płuca, śródpiersia, trzustki oraz biopsji pobranych podczas endoskopii wykraczającej poza przelyk, żołądek lub jelito)

[kryteria ogólne]

- W przypadku kobiet zdolnych do rozrodu: negatywny wynik testu ciążyowego wykonanego w ciągu 72h przed podaniem pierwszej dawki leku (nie było to wymagane u kobiet, które nie mogły zająć w ciąży: kobiety w wieku ≥ 45 lat, bez miesiączki od >1 roku lub kobiety z brakiem miesiączki przez okres <2 lat bez histerektomii i ooforektomii, z pomenopauzalnym stężeniem FSH lub kobiety po histerektomii, po obustronnej ooforektomii, lub po podwiązaniu jajowodów. Przebycie histerektomii lub ooforektomii mogło być potwierdzone za pomocą dokumentacji medycznej lub badań obrazowych (USG, MRI lub TK). Przebycie podwiązania jajowodów musiało być potwierdzone za pomocą dokumentacji medycznej)
- Kobiety zdolne do rozrodu musiały wyrazić zgodę na stosowanie jednej wysoce efektywnej formy antykoncepcji od czasu skryningu do 150 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku
- Stan sprawności wg ECOG ≤ 1
- Zachowana czynność narządów definiowana wg wskaźników laboratoryjnych:
 - ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - PLT $\geq 100000/\mu\text{l}$
 - Stężenie Hb ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l
 - Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta ≥ 50 ml/min – dla pacjentów ze stężeniem kreatyniny $>1,5 \times$ GGN
 - Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN oraz bilirubina bezpośrednia $\leq 1 \times$ GGN
 - AST oraz ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, z wyjątkiem sytuacji, gdy obecne są przerzuty do wątroby – wtedy dopuszczano stężenie AST oraz ALT $\leq 5 \times$ GGN
 - INR lub czas protrombinowy (PT) $\leq 1,5 \times$ GGN, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent jest leczony lekami antykoagulacyjnymi – wtedy wymagane jest utrzymywanie PT lub PTT w zakresie terapeutycznym odpowiednim dla stosowanego leczenia
 - aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjent otrzymuje leczenie antykoagulacyjne – wtedy PT lub PTT powinno być utrzymywane w zakresie terapeutycznym odpowiednim dla stosowanego leczenia

Kryteria
wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2
- Znane, niekontrolowane przerzuty do OUN i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (Dopuszczano pacjentów z leczonymi wcześniej przerzutami do mózgu, w stanie stabilnym [bez dowodów na progresję choroby w ciągu ≥ 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku, z wycofanymi objawami neurologicznymi], bez dowodów na obecność nowych lub powiększających się przerzutów do mózgu, nie stosujących steroidów przez ≥ 7 dni przed rozpoczęciem leczenia. Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyklucza udział pacjenta w badaniu, bez względu na stan kliniczny.)
- Inny nowotwór ze stwierdzoną progresją choroby lub wymagający leczenia w ciągu ostatnich 2 lat, z wyjątkiem: skutecznie wyleczonego raka podstawnomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy *in situ*
- Poważna, niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa lub aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego (np. nieinfekcyjne zapalenie płuc, niekontrolowana arytmia komorowa, zawał serca w ciągu ostatnich 90 dni, niekontrolowana poważna choroba przebiegająca z napadami padaczkowymi, niestabilny zespół ucisku rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, choroba psychiatryczna lub zaburzenie związane z nadużywaniem substancji, które mogą zakłócać współpracę ze strony pacjenta lub wypełnianie wymagań określonych w badaniu)
- Ciąża, karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka podczas badania – od momentu skryningu do 150 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku
- Rozpoznany niedobór odporności lub steroidoterapia systemowa, lub inne leczenie immunosupresyjne – w ciągu 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku
- Zakażenie wirusem HIV w historii

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

GARNET (NCT02715284, *Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020*)

- Aktywne zakażenie WZW typu B (obecność HBsAg) lub WZW typu C (wykrycie HCV RNA)
- Aktywna choroba autoimmunizacyjna wymagająca leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (np. leczenie modyfikujące przebieg choroby, kortykosteroidoterapia, leczenie immunosupresyjne). Terapii zastępczej (np. tyroksyna, insulina, glikokortykosteroidy w dawkach fizjologicznych stosowane w niedoczynności przysadki lub niedoczynności kory nadnerczy) nie traktowano jako leczenia systemowego. Dozwolone było stosowanie glikokortykosteroidów wziewnych, miejscowych wstrzyknięć steroidów oraz steroidowych kropli do oczu
- Choroba śródmiąższowa płuc w historii
- Brak wycofania (np. do ≤ 1 stopnia lub do stanu wyjściowego) AEs wywołanych przez radioterapię lub chemioterapię lub transfuzja składników krwi (erytrocyty, płytki krwi) lub podanie czynników wzrostu (np. G-CSF, GM-CSF, rekombinowana erytropoetyna) w ciągu 3 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku
- Udział w badaniu klinicznym oraz otrzymywanie leczenia ocenianego w badaniu w ciągu 4 tygodni przed przyjęciem pierwszej dawki leku oraz w trakcie badania
- Leczenie przeciwnowotworowe (chemioterapia, leczenie celowane, radioterapia, immunoterapia) w ciągu 21 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem badania, którekolwiek jest krótsze. Dozwolona była paliatywna radioterapia na niewielkie, ograniczone pole zastosowana >1 tydzień przed rozpoczęciem badania.
- Do czasu rozpoczęcia leczenia nie wycofały się (≤ 1 stopnia) skutki uboczne i/lub powikłania dowolnej poważnej operacji
- Przyjęcie żywej szczepionki w ciągu 14 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia.
- Znana nadwrażliwość na składniki leku lub substancje pomocnicze

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Stadium choroby wg FIGO, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)		
Populacja analizy skuteczności kohorty A1, N = 71 (<i>Oaknin 2020</i>)	64,0 (39-80)	I: 31 (43,7%) II: 5 (7,0%) III: 25 (35,2%) IV: 10 (14,1%)	0: 23 (32,4%) 1: 48 (67,6%)	1: 42 (59,2%) 2: 18 (25,4%) ≥ 3 : 11 (15,5%)		
Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (IQR) [lata]	Stadium choroby wg FIGO, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	Wcześniejsza radioterapia, n (%)		
Populacja analizy skuteczności kohorty A1, N = 108 (<i>Oaknin 2022</i>)	64,5 (58,5–69,5)	I: 41 (38,0%) II: 9 (8,3%) III: 38 (35,2%) IV: 20 (18,5%)	1: 69 (63,9%) 2: 27 (25,0%) ≥ 3 : 12 (11,1%)	77 (71,3%)		
Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Stadium choroby wg FIGO, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	Wcześniejsza radioterapia, n (%)	Wcześniejsze leczenie schematem dwulekowym zawierającym pochodne platyny, n (%)
Populacja analizy skuteczności kohorty A1, N = 143 (<i>Oaknin 2023</i>)	65,0 (39–85)	I/II: 62 (43,4%) III/IV: 81 (56,6%)	0: 56 (39,2%) 1: 87 (60,8%)	1: 90 (62,9%) 2: 35 (24,5%) ≥ 3 : 18 (12,6%)	101 (70,6%)	139 (97,2%)
Wyjściowe różnice między grupami	Nie dotyczy – badanie bez grupy kontrolnej.					

GARNET (NCT02715284, *Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020*)

Przebieg chorych	Pacjentki włączone do badania	Pacjentki uwzględnione w analizie skuteczności	Zakończenie leczenia						Kontynuacja leczenia (dla daty odcięcia danych)
			Progresja choroby	AEs	Decyzja pacjenta	Kryteria kliniczne	Inne	Ogółem	
kohorta A1 – dane dla daty odcięcia 08.07.2019 (<i>Oaknin 2020</i>)	104	71 ¹	29	9	1	3	0	42	29 ²
kohorta A1 – dane dla daty odcięcia 01.03.2020 (<i>Oaknin 2022</i>)	129	108 ³	49	14	1	6	1	71	58 ⁴
kohorta A1 – dane dla daty odcięcia 01.11.2021 (<i>Oaknin 2023</i>)	153	143 ⁵	66	24	6	9	3 ⁶	108	45 ⁷

- 33 pacjentek wykluczono z analizy skuteczności, ponieważ w ocenie wyjściowej prowadzonej przez BIRC nie stwierdzono u nich choroby mierzalnej (n = 5) lub miały niewystarczający okres obserwacji, <6 miesięcy (n = 28);
- dane dla daty odcięcia 8 lipca 2019;
- 21 pacjentek wykluczono z analizy skuteczności, ponieważ w ocenie wyjściowej prowadzonej przez BIRC nie stwierdzono u nich choroby mierzalnej (n = 9) lub miały niewystarczający okres obserwacji, <6 miesięcy (n = 12), 3 pacjentki z okresem obserwacji <6 miesięcy, które zakończyły (u każdej z nich najlepsza odpowiedź na leczenie była niemożliwa do oceny) leczenie uwzględniono w analizie;
- dane dla daty odcięcia 1 marca 2020;
- 10 pacjentek wykluczono z analizy skuteczności, ponieważ w ocenie wyjściowej prowadzonej przez BIRC nie stwierdzono u nich choroby mierzalnej;
- u 3 pacjentek wystąpił zgon z powodu progresji choroby;
- dane dla daty odcięcia 1 listopada 2021.

Główne wyniki

Analiza skuteczności^A

Punkt końcowy	Kohorta A1, N = 71 [data odcięcia: 07.08.2019] (<i>Oaknin 2020</i>)	Kohorta A1, N = 108 [data odcięcia: 01.03.2020] (<i>Oaknin 2022</i>)	Kohorta A1, N = 143 [data odcięcia: 01.11.2021] (<i>Oaknin 2023</i>)
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO	- ¹	NO (27,1; NO) [N = 153] ²
			NO (25,7; NO) [N = 143] ³ (<i>André 2023</i>)
liczba zdarzeń, n (%)	-	-	57 (37,3%) [N = 153] (<i>Tinker 2022</i>)
OS, % (95% CI)			
6 miesięcy	80,7%	-	84,9% (78,0; 89,8) [N = 153] (<i>Tinker 2022</i>)
1 rok	72,7%	-	73,3% (65,2; 79,8) [N = 153]
2 lata	-	-	60,5% (51,5; 68,4) [N = 153]
3 lata	-	-	58,4% (49,2; 66,5) [N = 153]
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	8,1 (3,0; 18,0)	- ⁴	6,0 (4,1; 18,0)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

GARNET (NCT02715284, *Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020*)

	liczba zdarzeń, n (%)	-	-	83 (58,0%) (<i>Tinker 2022</i>)
PFS, % (95% CI)	6 miesięcy	50,2%	-	49,5% (41,0; 57,5) (<i>Oaknin 2022a</i>)
	9 miesięcy	-	-	48,0% (39,4; 56,0) (<i>Oaknin 2022a</i>)
	1 rok	48,3%	-	46,4% (37,8; 54,5)
	2 lata	-	-	40,1% (31,6; 48,4)
	3 lata	-	-	40,1% (31,6; 48,4)
	ORR, n (%) [95% CI]	30 (42,3%) [30,6; 54,6]	47 (43,5%) [34,0; 53,4]	65 (45,5%) [37,1; 54,0]
DCR, n (%) [95% CI]	41 ⁵ (57,7%) [45,4; 69,4]	60 (55,6%) [45,7; 65,1]	86 (60,1%)	
BOR, n (%) (95% CI)	CR	9 (12,7%)	11 (10,2%)	23 (16,1%)
	PR	21 (29,6%)	36 (33,3%)	42 (29,4%)
	SD	11 (15,5%)	13 (12,0%)	21 (14,7%)
	PD	27 (38,0%)	39 (36,1%)	51 (35,7%)
	Nieosiągalne do oceny	3 (4,2%)	9 (8,3%)	6 (4,2%)

- [^] ekstrahowano dane wyłącznie dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim pembrolizumab vs dostarlimab, w którym ze strony dostarlimabu wykorzystano dane z niniejszego badania;
- 1 dla daty odcięcia 01.03.2020 nie przeprowadzono analizy OS dla wszystkich chorych uwzględnionych w analizie skuteczności z uwagi na niedojrzałość danych, przeprowadzono analizę jedynie dla chorych uwzględnionych w analizie skuteczności, których obserwowano przez $\geq 13,5$ mies. (N = 72), dla tych chorych mediana OS nie została osiągnięta;
- 2 analizowaną populację stanowiły wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥ 1 dawkę dostarlimabu („populacja bezpieczeństwa”) (N = 153);
- 3 analizowana populacja stanowiły pacjentki, które otrzymały ≥ 1 dawkę dostarlimabu, wyjściowo miały chorobę mierzalną oraz były obserwowane przez ≥ 6 miesięcy do daty odcięcia danych („populacja skuteczności”) (N = 143);
- 4 dla daty odcięcia 01.03.2020 nie przeprowadzono analizy PFS analogicznie jak w przypadku pozostałych dat odcięcia, autorzy podali, że w momencie prowadzonej oceny dane dla PFS były niedojrzałe, w związku z czym przeprowadzono analizę jedynie dla chorych uwzględnionych w analizie skuteczności, których obserwowano przez $\geq 13,5$ mies. (N = 72), dla tych chorych mediana PFS była równa 12,2 mies.;
- 5 w publikacji *Oaknin 2020*. podano, że DCR definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie lub ze stabilną chorobą, wymagano, aby każda z kategorii odpowiedzi utrzymywała się przez ≥ 12 tygodni. W późniejszych publikacjach oraz w protokole badania nie odnaleziono informacji na temat wymaganego czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (równego 12 tygodni ani innego), autorzy podali jedynie, że odpowiedź na leczenie powinna być zgodna z kryteriami RECIST v1.1.

Analiza bezpieczeństwa[^]

Punkt końcowy	Kohorta A1, N = 104 [data odcięcia: 07.08.2019] (<i>Oaknin 2020</i>)	Kohorta A1, N = 129 [data odcięcia: 01.03.2020] (<i>Oaknin 2022</i>)	Kohorta A1, N = 153 [data odcięcia: 01.11.2021] (<i>Oaknin 2023</i>)	
TRAE	68 (65,4%)	82 (63,6%)	108 (70,6%)	
TRAE 5 stopnia (zgon)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
TRAE ≥ 3 stopnia	12 (11,5%)	17 (13,2%)	27 (17,6%)	
TRAE prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,9%) ¹	5 (3,9%)	13 (8,5%)	
Najczęstsze TRAE	Astenia	16 (15,4%)	18 (14,0%)	24 (15,7%)
	Biegunka	16 (15,4%)	21 (16,3%)	25 (16,3%)
	Zmęczenie	15 (14,4%)	17 (13,2%)	21 (13,7%)
	Nudności	13 (12,5%)	16 (12,4%)	19 (12,4%)

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

GARNET (NCT02715284, *Oaknin 2023, André 2023, Oaknin 2022, Kristeleit 2022, Oaknin 2020*)

Najczęstsze TRAE ≥ 3 stopnia	Niedokrwiłość	3 (2,9%)	5 (3,9%)	7 (4,6%)
	Zapalenie okrężnicy (<i>colitis</i>)	2 (1,9%)	2 (1,6%)	-
	Biegunka	2 (1,9%)	2 (1,6%)	3 (2,0%)
	Podwyższenie lipazy	2 (1,9%)	3 (2,3%)	3 (2,0%)
	Zwiększenie aktywności transaminaz	2 (1,9%) ²	2 (1,6%) ³	3 (2,0%) ⁴

[^] ekstrahowano dane wyłącznie dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim pembrolizumab vs dostarlimab, w którym ze strony dostarlimabu wykorzystano dane z niniejszego badania;

1 opisane jako „TRAE prowadzące do wycofania się pacjenta” (*TRAE leading to withdrawal*);

2 odnotowano podwyższenie AST/ALT u jednej pacjentki oraz podwyższenie wyłącznie ALT u jednej pacjentki;

3 odnotowano podwyższenie ALT u 2 pacjentek, u żadnej pacjentki nie zaobserwowano podwyższenia AST;

4 odnotowano podwyższenie ALT u 3 pacjentek, u żadnej pacjentki nie zaobserwowano podwyższenia AST.

Uwagi

- Badanie składało się z następujących części: etap 1 – jego celem było wyznaczenie odpowiedniej dawki dostarlimabu, rekomendowanej do stosowania w dalszych częściach, etap 2A – ocena bezpieczeństwa i tolerancji dostarlimabu stosowanego w stałej dawce, wyznaczonej w pierwszym etapie, w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, etap 2B – ocena aktywności przeciwnowotworowej dostarlimabu w kohortach pacjentów wyróżnionych w zależności od typu nowotworu oraz statusu mutacji genetycznych (kohorta A1 – pacjentki z EC z MSI-H/dMMR, kohorta A2 – pacjentki z EC z pMMR, kohorta E – NDRP, kohorta F – nowotwory inne niż rak endometrium z MSI-H/dMMR).
- Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dla kohorty A1, do której włączano pacjentów stanowiących populację docelową niniejszej analizy – chore z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR
- Źródła danych: publikacje pełnotekstowe: *Oaknin 2020* (zaplanowana analiza *interim* [data odcięcia danych: 07.08.2019], przedstawiono wyniki oceny aktywności przeciwnowotworowej u chorych z MSI-H/dMMR aEC [kohorta A1]), *Oaknin 2022* (druga analiza *interim* [data odcięcia danych: 01.03.2020], wyniki oceny aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa dostarlimabu u pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H [kohorta A1] lub pMMR/MSS [kohorta A2]), *Kristeleit 2022* (ocena jakości życia u chorych z MSI-H/dMMR [kohorta A1], wyniki dla daty odcięcia 01.03.2020), *Oaknin 2023* (trzecia zaplanowana analiza *interim* [data odcięcia danych: 01.11.2021], wyniki oceny aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa dostarlimabu u chorych z rakiem endometrium z MSI-H/dMMR [kohorta A1] lub pMMR [kohorta A2], analiza eksploracyjne w podgrupach wyróżnionych w zależności od podtypu molekularnego), *André 2023* (ocena aktywności przeciwnowotworowej i bezpieczeństwa dostarlimabu u pacjentów z guzami litymi z dMMR [kohorta A1 – rak endometrium, kohorta F – nowotwory inne niż EC] dla daty odcięcia 01.11.2021, analiza eksploracyjna w podgrupach wyróżnionych w zależności od typu nowotworu i markerów molekularnych); doniesienia konferencyjne *Oaknin 2022a* i *Tinker 2022* prezentujące dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu dla punktu odcięcia 01.11.2021; protokół badania (załącznik do publikacji: *André 2023, Oaknin 2020, Oaknin 2022*).
- Okres obserwacji: mediana *follow-up* dla kohorty A1 była równa 11,2 mies. w momencie pierwszej analizy *interim*, data odcięcia danych: 07.08.2019 (*Oaknin 2020*), 16,3 mies. w momencie drugiej analizy *interim*, data odcięcia danych: 01.03.2020 (*Oaknin 2022*), 27,6 mies. w momencie ostatniej zaplanowanej analizy *interim*, data odcięcia danych: 01.11.2021 (*Oaknin 2023*)
- Ocenę radiologiczną choroby prowadzono: 12 tygodni po przyjęciu pierwszej dawki leku, następnie co 6 tygodni (± 10 dni) lub w zależności od wskazań klinicznych – do 12 miesięcy badania, później co 12 tygodni.
- Ekstrahowano dane wyłącznie dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim z interwencją ocenianą w analizie własnej – pembrolizumabem.

Wkład autorów w opracowanie analizy

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja analizy, kontakt ze Zleceniodawcą
[REDAKTA]	wyszukiwanie, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis badań klinicznych (eksperymentalnych), porównanie pośrednie, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo, streszczenie
[REDAKTA]	wyszukiwanie, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis badań wtórnych, opis badań obserwacyjnych, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL i danych z baz urzędów rejestracji leków i baz <i>pharmacovigilance</i> , badania w toku, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	wyszukiwanie, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne
[REDAKTA]	ocena jakości analizy, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Podsumowanie najważniejszych wyników – pembrolizumab <i>versus</i> dostarlimab.	24
Tabela 2. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – ocena pembrolizumabu w badaniach klinicznych bez grup kontrolnych	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed... ..	29
Tabela 4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	29
Tabela 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	29
Tabela 6. Kryteria PICOS zastosowane w wyszukiwaniu badań oceniających pembrolizumab.	29
Tabela 7. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	37
Tabela 8. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	37
Tabela 9. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie pembrolizumabu w leczeniu chorych na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z dMMR/MSI-H.....	38
Tabela 10. Charakterystyka metodyki badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	49
Tabela 11. Źródła danych prezentujące wyniki badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.....	51
Tabela 12. Przepływ chorych w badaniach klinicznych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.....	53
Tabela 13. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	55
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka osób włączonych do badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.....	60
Tabela 15. Wiarygodność zewnętrzna badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	64
Tabela 16. Opis interwencji stosowanych w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – zasady leczenia, zgodnie z protokołami badań.	68
Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC – przeciętny czas leczenia w próbie i status terapii w dniu odcięcia danych do analizy.....	70
Tabela 18. Punkty końcowe skuteczności ekstrahowane do analizy własnej z badań klinicznych (eksperymentalnych) oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	72
Tabela 19. Przeżycie całkowite pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacji ASaT/mASaT.	77

Tabela 20. Przeżycie całkowite pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach.	78
Tabela 21. Przeżycie bez progresji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacji ASaT/mASaT.	79
Tabela 22. Przeżycie bez progresji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach.	80
Tabela 23. Przeżycie bez progresji pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – porównanie TTP w poprzedniej linii leczenia vs PFS podczas leczenia pembrolizumabem, KEYNOTE-158.	81
Tabela 24. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacjach ASaT/mASaT i pacjentek, które odpowiedziały na leczenie.	82
Tabela 25. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT.	84
Tabela 26. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu KEYNOTE-158, w publikacji <i>O’Malley 2022a</i>	87
Tabela 27. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu KEYNOTE-158, w publikacji <i>O’Malley 2022c</i>	89
Tabela 28. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu KEYNOTE-158, w publikacji <i>EPAR Keytruda 2022</i>	90
Tabela 29. Odpowiedź na leczenie wg RECIST 1.1 u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w podgrupach wyróżnionych w badaniu <i>Bellone 2022</i>	91
Tabela 30. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w okresie obserwacji 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych); badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (<i>O’Malley 2022b</i>).	93
Tabela 31. Poprawa, pogorszenie lub stabilizacja wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, w okresie obserwacji 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych); badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (<i>O’Malley 2022b</i>).	97
Tabela 32. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D-3L w okresie obserwacji 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych	

(eksperymentalnych); badanie KEYNOTE-158, analiza w łącznej podgrupie z kohort D i K, z datą odcięcia 05.10.2020 r. (<i>O'Malley 2022b</i>).....	98
Tabela 33. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ogółem, wg nasilenia, ciężkości i związku z przerwaniem leczenia u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – analizy w populacjach ASaT.	100
Tabela 34. Poszczególne TRAEs, bez względu na nasilenie oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – TRAEs raportowane w publikacjach z badania KEYNOTE-158.....	101
Tabela 35. Poszczególne TRAEs, wg kategorii MedDRA SOC i stopnia nasilenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – TRAEs raportowane w publikacjach z badania <i>Bellone 2022</i>	104
Tabela 36. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) ogółem oraz w 3 lub 4 stopniu nasilenia u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – metaanaliza w populacjach ASaT	108
Tabela 37. Ciężkie TRAEs, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – zdarzenia raportowane w publikacjach z badania <i>Bellone 2022</i>	110
Tabela 38. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do przerwania leczenia, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – zdarzenia raportowane w publikacjach z badania KEYNOTE-158.....	111
Tabela 39. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (imAEs) lub związane z wlewem, u pacjentek z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC leczonych pembrolizumabem w badaniach klinicznych (eksperymentalnych) – zdarzenia raportowane w publikacjach z badania KEYNOTE-158.....	112
Tabela 40. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	117
Tabela 41. Przeptyw chorych w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	119
Tabela 42. Kryteria włączenia pacjentów do badań obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	121
Tabela 43. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	125
Tabela 44. Szczegółowa wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.....	127
Tabela 45. Opis interwencji stosowanych u pacjentek w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	130
Tabela 46. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności wymienione w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.....	132

Tabela 47. Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	133
Tabela 48. Korzyść kliniczna (CBR) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	135
Tabela 49. Przeżycie bez progresji (PFS) u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	136
Tabela 50. Przeżycie całkowite u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	137
Tabela 51. Czas trwania odpowiedzi na leczenie u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	138
Tabela 52. Ocena bezpieczeństwa terapii u pacjentek z MSI-H/dMMR aEC w badaniach obserwacyjnych oceniających pembrolizumab u chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC.	139
Tabela 53. [REDACTED]	140
Tabela 54. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	142
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 56. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	145
Tabela 57. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	146
Tabela 58. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	148
Tabela 59. Liczba i odsetek pacjentek, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie wg RECIST (wersja 1.1) w populacjach ASaT/mASaT; PEMBRO vs DOSTAR – porównanie pośrednie poprzez zestawienie bez dostosowania.	149
Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentek, u których wystąpiło ≥ 1 TRAE, ogółem i w ≥ 3 stopniu nasilenia, w populacjach ASaT/mASaT; PEMBRO vs DOSTAR – porównanie pośrednie poprzez zestawienie bez dostosowania.	150
Tabela 61. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii [†] (<i>ChPL Keytruda 2023</i>).	153
Tabela 62. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium z MSI-H/dMMR.	161
Tabela 63. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – pembrolizumab <i>versus</i> dostarlimab. .	175
Tabela 64. Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej – ocena pembrolizumabu w badaniach klinicznych bez grup kontrolnych	176
Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	195

Tabela 66. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	197
Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej (opublikowanych przeglądów systematycznych) w skali AMSTAR 2.	206
Tabela 68. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	219
Tabela 69. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	219
Tabela 70. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	219
Tabela 71. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania KEYNOTE-158.....	220
Tabela 72. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bellone 2022</i>	230
Tabela 73. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bernard 2024</i>	237
Tabela 74. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bartl 2021</i>	240
Tabela 75. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania ECHO.	242
Tabela 76. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Manning-Geist 2022</i>	245
Tabela 77. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Toboni 2023</i>	248
Tabela 78. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	250
Tabela 79. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	251
Tabela 80. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	251
Tabela 81. Kryteria PICOS przyjęte w wyszukiwaniu badań oceniających dostarlimab.....	251
Tabela 82. Wyniki wyszukiwania badań oceniających dostarlimab – publikacje pełnotekstowe z badania GARNET, prezentujące wyniki oceny skuteczności lub bezpieczeństwa dostarlimabu w populacji chorych z zaawansowanym MSI-H/dMMR EC, po wcześniejszym leczeniu standardowym.....	254
Tabela 83. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania GARNET.....	257

Piśmiennictwo

- Aaronson 2014** Aaronson NK, Mattioli V, Minton O, Weis J, Johansen C, Dalton SO, Verdonck-de Leeuw IM, Stein KD, Alfano CM, Mehnert A, de Boer A, van de Poll-Franse LV. Beyond treatment - Psychosocial and behavioural issues in cancer survivorship research and practice. *EJC Suppl.* 2014 Jun;12(1):54-64.
- André 2023** André T, Berton D, Curigliano G, Sabatier R, Tinker AV, Oaknin A, Ellard S, de Braud F, Arkenau HT, Trigo J, Gravina A, Kristeleit R, Moreno V, Abdeddaim C, Vano YA, Samouëlian V, Miller R, Boni V, Torres AA, Gilbert L, Brown J, Dewal N, Dabrowski C, Antony G, Zografos E, Veneris J, Banerjee S. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6(11):e2341165
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT AWA 134/2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Jemperli (dostarlimab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.72.2022. Data ukończenia: 13 kwietnia 2023 r.
- AOTMiT ZLC 134/2022** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Zlecenie nr 134/2022: Jemperli, Dostarlimabum, Roztwór do infuzji, 50 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991449872, wskazanie: w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Ostatnia zmiana: 28 kwiecień 2023 r. Dostęp online: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7932-134-2022-zlc>
- Ostatni dostęp w dniu: 04.01.2024 r.
- APD Keytruda 2024** Analiza Problemu Decyzyjnego. KEYTRUDA (pembrolizumab) w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR). Kraków 2024, Aestimo s.c.
- Aravantinou-Fatorou 2021** Aravantinou-Fatorou A, Andrikopoulou A, Lontos M, Fiste O, Georgakopoulou VE, Dimopoulos M-A, Gavriatopoulou M, Zagouri F. Pembrolizumab in endometrial cancer: Where we stand now (Review). *Oncol Lett* 2021; 22(6)
- Bartl 2021** Bartl T, Onoprienko A, Hofstetter G, Müllauer L, Poetsch N, Fuereder T, Kofler P, Polterauer S, Grimm C. Overweight as a favorable clinical biomarker for checkpoint inhibitor therapy response in recurrent gynecologic cancer patients. *Biomolecules* 2021; 11(11)
- Bellone 2021** Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, Guglielmi A, Zammataro L, Nagarkatti N, Zaidi S, Lee J, Silasi DA, Huang GS, Andikyan V, Damast S, Clark M, Azodi M, Schwartz PE, Tymon-Rosario J, Harold J, Mauricio D, Zeybek B, Menderes G, Altwerger G, Ratner E, Alexandrov LB, Iwasaki A, Kong Y, Song E, Dong W, Elvin J, Choi J, Santin AD. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). *Ann Oncol* 2021; 32(8):1045-1046
- Bellone 2022** Bellone S, Roque DM, Siegel ER, Buza N, Hui P, Bonazzoli E, Guglielmi A, Zammataro L, Nagarkatti N, Zaidi S, Lee J, Silasi DA, Huang GS, Andikyan V, Damast S, Clark M, Azodi M, Schwartz PE, Tymon-Rosario JR, Harold JA, Mauricio D, Zeybek B, Menderes G, Altwerger

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- G, Ratner E, Alexandrov LB, Iwasaki A, Kong Y, Song E, Dong W, Elvin JA, Choi J, Santin AD. A phase 2 evaluation of pembrolizumab for recurrent Lynch-like versus sporadic endometrial cancers with microsatellite instability. *Cancer* 2022; 128(6):1206-1218
- Bernard 2024** Bernard L, How J A, Patel S, Yates M S, Jazaeri A. Obesity is associated with improved progression-free survival in Microsatellite-Instability-High endometrial cancer treated with pembrolizumab. *Gynecologic Oncology* 2024; 180:139-145
- BGCS 2022** Morrison J, Balega J, Buckley L, Clamp A, Crosbie E, Drew Y, Durrant L, Forrest J, Fotopoulou C, Gajjar K, Ganesan R, Gupta J, Hughes J, Miles T, Moss E, Nanthakumar M, Newton C, Ryan N, Walther A, Taylor A. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Mar;270:50-89.
- Biete 2017** Biete A, Holub K. Haemoglobin monitoring in endometrial cancer patients undergoing radiotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2017 Dec;19(12):1518-1523.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Choi 2020** Choi MC, Moon YW, Jung SG, Park H, Joo WD, Song SH, Lee C, Kim G and Kim KA: Real-world experience with pembrolizumab treatment in patients with heavily treated recurrent gynecologic malignancies. *Yonsei Med J* 61: 844-850, 2020
- Chow 2023** Chow RD, Michaels T, Bellone S, Hartwich TMP, Bonazzoli E, Iwasaki A, Song E, Santin AD. Distinct Mechanisms of Mismatch-Repair Deficiency Delineate Two Modes of Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Endometrial Carcinoma. *Cancer Discov.* 2023 Feb 6;13(2):312-331.
- ChPL Jemperli 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli z dnia 7.12.2023 r. – EMEA/H/C/005204/II/0023. Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1538.htm>
Data ostatniego dostępu: 08.11.2023 r.
- ChPL Keytruda 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 11.12.2023 r. (zaktualizowana w procedurze EMEA/H/C/003820/II/0138, dostępna na stronie EMA od dnia 11.01.2024 r.)
Dostępne on-line pod adresem https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231211161191/anx_161191_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.02.2024 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dai 2022** Dai Y, Muaibati M, Xie W, Abasi A, Li K, Tong Q, Zhang T, Meng Y, Zhuang L, Huang X. PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Invest* 2022; 40(3):293-309
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Dizon 2009** Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, DiSilvestro P, Alvarez RD. (2009) Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. *JCO* 27(19):3104–3108.
- Eisenhauer 2008** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J.

- New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
- EMA 2024** European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EMA 2024a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EPAR Keytruda 2022** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Keytruda, International non-proprietary name: pembrolizumab, Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109. 24 March 2022, EMA/224161/2022.
Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 06.12.2023 r.
- ESGO/ESTRO/ESP 2021** Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Gonzalez Martin A, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2021 Jan;31(1):12-39.
- ESMO 2022** Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- Fader 2016** Fader AN, Diaz LA, Armstrong DK, Tanner EJ III, Uram J, Eyring A, Wang H, Fisher G, Greten T and Le D: Preliminary results of a phase II study: PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, recurrent or per-sistent endometrial cancer. Gynecol Oncol 141: 206-207, 2016
- FAERS 2024** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp online: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2017** FDA. January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2017a** FDA. April - June 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

- FDA 2018** FDA. August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2021** FDA. January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2021a** FDA. April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2021b** FDA. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2022** FDA. April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <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>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2022a** FDA approves pembrolizumab for advanced endometrial carcinoma.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-endometrial-carcinoma>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2014
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- Fracasso 2006** Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, Rose PG. (2006) Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 103(2):523–526.
- Garcia 2008** Garcia AA, Blessing JA, Nolte S, Mannel RS. (2008) A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecologic Oncology* 111(1):22–26.
- Green 2020** Green AK, Feinberg J, and Vicky Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2020 ;40: 238-244

Keytruda
(pembrolizumab)

w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (dMMR)

- Guyot 2012** Guyot, P., Ades, A., Ouwens, M., & Welton, N. (2012). Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology*, 1-13.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hodi 2018** Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria JC, Nishino M, Tabernero J, Powles T, Smith D, Hoos A, McKenna C, Beyer U, Rhee I, Fine G, Winslow N, Chen DS, Wolchok JD. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 20;36(9):850-858. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29341833.
- Hong 2013** Hong F, Bosco JL, Bush N, Berry DL. Patient self-appraisal of change and minimal clinically important difference on the European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire core 30 before and during cancer therapy. *BMC Cancer*. 2013 Mar 28;13:165.
- How 2021** How J: The use of pembrolizumab and lenvatinib combination therapy in endometrial cancer: An examination of toxicity and treatment efficacy in clinical practice Presented at: The virtual 2021 SGO Annual Meeting on Women's Cancer; March 19-25, 2021. Abstract 10775
- Johnson 2023** Johnson RL, Ganesan S, Thangavelu A, Theophilou G, de Jong D, Hutson R, Nugent D, Broadhead T, Laios A, Cummings M, Orsi NM. Immune Checkpoint Inhibitors Targeting the PD-1/PD-L1 Pathway in Advanced, Recurrent Endometrial Cancer: A Scoping Review with SWOT Analysis. *Cancers* 2023; 15(18)
- Kavun 2023** Kavun A, Veselovsky E, Lebedeva A, Belova E, Kuznetsova O, Yakushina V, Grigoreva T, Mileyko V, Fedyanin M, Ivanov M. Microsatellite Instability: A Review of Molecular Epidemiology and Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 13;15(8):2288.
- Kelkar 2023** Kelkar SS, Prabhu VS, Corman S, Odak S, Rusibamayila N, Macahilig C, Orłowski R, Duska L. Treatment patterns and real-world clinical outcomes in patients with advanced endometrial cancer who are microsatellite instability (MSI)-high or are mismatch repair deficient (dMMR) in the United States. *Gynecol Oncol* 2023; 169:154-163
- Kok 2022** Kok P-S, Antill YC, Scott CL, Lee CK. The impact of single agent PD-1 or PD-L1 inhibition on advanced endometrial cancers: meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(6)
- Kristeleit 2022** Kristeleit R, Mathews C, Redondo A, Boklage S, Hanlon J, Im E, Brown J. Patient-reported outcomes in the GARNET trial in patients with advanced or recurrent mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high endometrial cancer treated with dostarlimab. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32(10):1250-1257
- KRN 2020** Wojciechowska U., Barańska K., Michałek I., Olasek P., Miklewska M., Didkowska J., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2022.
Dostępne online po adresem: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2024 r.
- Kurnit 2019** Kurnit KC, Westin SN, Coleman RL. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer*. 2019 Jul 1;125(13):2154-2163.
- Le 2017** Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357: 409-413, 2017
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.

- Lorenzi 2020** Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liaw K-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *Journal of Oncology* 2020:e1807929.
- Maio 2022** Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, Bariani GM, De Jesus Acosta A, Doi T, Longo F, Miller WH, Oh D-Y, Gottfried M, Xu L, Jin F, Norwood K, Marabelle A. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022; 33(9):929-938
- Maiorano 2022** Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol* 2022; 12
- Makker 2020** Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, Oaknin A, Mier J, Cohn AL, Romeo M, Bratos R, Brose MS, DiSi-mone C, et al: Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 38: 2981-2992, 2020
- Makker 2021** Makker V: A multicenter, open-label, randomized, phases III study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab versus treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer. Abstract ID: 11512. Presented at the Society of Gynecologic Oncology Virtual Annual Meeting on Women's Cancer, March 19-25, 2021.
- Makker 2022** Makker, V.; Colombo, N.; Casado Herráez, A.; Santin, A.D.; Colomba, E.; Miller, D.S.; Fujiiwara, K.; Pignata, S.; Baron-Hay, S.; Ray-Coquard, I.; et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2022, 386, 437–448.
- Manning-Geist 2022** Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, Da Cruz Paula A, Zhou QC, Ma W, Selenica P, Ceyhan-Birsoy O, Moukarzel LA, Hoang T, Gordhandas S, Rubinstein MM, Friedman CF, Aghajanian C, Abu-Rustum NR, Stadler ZK, Reis-Filho JS, Iasonos A, Zamarin D, Ellenson LH, Lakhman Y, Mandelker DL, Weigelt B. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clin Cancer Res* 2022; 28(19):4302-4311
- Marabelle 2020** Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, de Jesus-Acosta A, Delord J-P, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang Y-J, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020; 38(1):1-10
- Miller 2002** Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. (2002) A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology* 87(3):247–251.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Morice 2016** Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
- Muggia 2002** Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. (2002) Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *JCO* 20(9):2360–2364.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- NCCN 1.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms Version 1.2024 — September 20, 2023
- NCT02628067** Rekord badania KEYNOTE-158 w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov*. Ostatnia aktualizacja statusu badania: 27.11.2023. Dostęp online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02628067?term=KEYNOTE-158&rank=1>
Data ostatniego dostępu: 06.12.2023 r.
- NCT02899793** Rekord badania *Bellone 2022* w rejestrze badań klinicznych *ClinicalTrials.gov*. Ostatnia aktualizacja statusu badania: 12.01.2023 r. Dostęp online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02899793?term=NCT02899793&rank=1#contacts-and-locations>
Data ostatniego dostępu: 06.12.2023 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- O'Malley 2019** O'Malley D, Marabelle A, De Jesus-Acosta A, Piha-Paul SA, Arkhipov A, Longo F, Motola-Kuba D, Shapira-Frommer R, Geva R, Rimel BJ, Lopez-Martin JA, Hansen AR, Mehnert JM, Chen X, Jin F, Norwood K, Ott PA. Pembrolizumab in patients with MSI-H advanced endometrial cancer from the KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2019; 30:v425-v426.
- O'Malley 2022a** O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Xu L, Jin F, Norwood K, Maio M. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2022; 40(7):752-761
- O'Malley 2022b** O'Malley DM, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus Acosta A, Miller WH Jr, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Amonkar M, Yao L, Jin F, Norwood K, Maio M. Health-related quality of life with pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced microsatellite instability high/mismatch repair deficient endometrial cancer in the KEYNOTE-158 study. *Gynecol Oncol* 2022; 166(2):245-253
- O'Malley 2022c** O'Malley D, Bariani GM, Cassier PA, Marabelle A, Hansen AR, De Jesus-Acosta A, Miller WH, Safra T, Italiano A, Mileschkin L, Yao L, Gozman A, Jin FJ, Maio M. Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: Long-term follow-up results from KEYNOTE-158. *Ann Oncol* 2022; 33:S796-S797.
- Oaknin 2020** Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, Barretina-Ginesta MP, Moreno V, Gravina A, Abdeddaim C, Banerjee S, Guo W, Danaee H, Im E, Sabatier R. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(11):1766-1772
- Oaknin 2022** Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouëlian V, Boni V, Duska L, Ghamande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath C III, Guo W, Im E, Zildjian S, Han X, Duan T, Veneris J, Pothuri B. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022; 10(1)
- Oaknin 2022a** Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Ghamande SA, Gravina A, Calvo E, Banerjee SN, Miller R, Pikiel J, Mirza MR, Duan T, Zildjian S, Zografos E, Veneris JT, Tinker A, Powell MA. Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol* 2022; 40(16).

- Oaknin 2023** Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley DM, Kristeleit R, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller R, Pikiel J, Mirza MR, Dewal N, Antony G, Dong Y, Zografos E, Veneris J, Tinker AV. Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res* 2023; 29(22):4564-4574
- Ott 2017** Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, Puzanov I, Mehnert JM, Aung KL, Lopez J, et al: Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: Results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 35: 2535-2541, 2017
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Peng 2022** Peng H, He X, Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101(9):941-951
- Pickard 2010** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Jan 13;8:4. doi: 10.1186/1477-7525-8-4. Erratum for: *Health Qual Life Outcomes*. 5:70. PMID: PMC2821368.
- PTGO 2017** Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L, Bidziński M, Jach R, Misiek M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Mądry R, Sawicki W, Wicherek Ł, Basta A. (2017) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology* 15(1):34–44.
- PTGO 2023** Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidzinski M, Sawicki W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023). *J. Clin. Med.* 2023; 12: 1480
- PTOK 2013** Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Brębowski J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOk_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.11.2023 r.
- Roque 2021** Roque DM, Bellone S, Siegel ER, Buza N, Bonazzoli E, Guglielmi A, Zammataro L, Nagarkatti N, Zaidi S, Lee J, Schwartz PE, Ratner E, Alexandrov LB, Iwasaki A, Kong Y, Song E, Dong W, Elvin JA, Choi J, Santin A. A phase II evaluation of pembrolizumab in recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) endometrial cancer patients with Lynch-like versus MLH-1 methylated characteristics (NCT02899793). *J Clin Oncol* 2021; 39(15 SUPPL).
- Salehi 2018** Salehi S, Brandberg Y, Åvall-Lundqvist E, Suzuki C, Johansson H, Legerstam B, Falconer H. Long-term quality of life after comprehensive surgical staging of high-risk endometrial cancer - results from the RASHEC trial. *Acta Oncol*. 2018 Dec;57(12):1671-1676.
- SEOM/GEICO 2022** Barretina-Ginesta MP, Quindós M, Alarcón JD, Esteban C, Gaba L, Gómez C, Fidalgo JAP, Romero I, Santaballa A, Rubio-Pérez MJ. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022 Apr;24(4):625-634.
- Seymour 2017** Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMID: PMC5648544.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that

include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

SITC 2023

Disis ML, Adams SF, Bajpai J, Butler MO, Curiel T, Dotz SA, Doherty L, Emens LA, Friedman CF, Gatti-Mays M, Geller MA, Jazaeri A, John VS, Kurnit KC, Liao JB, Mahdi H, Mills A, Zsiros E, Odunsi K. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of gynecologic cancer. *J Immunother Cancer*. 2023 Jun;11(6):e006624. doi: 10.1136/jitc-2022-006624. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2023 Jun;11(6):1.

Taylor 2020

Taylor, M.H.; Lee, C.H.; Makker, V.; Rasco, D.; Dutcus, C.E.; Wu, J.; Stepan, D.E.; Shumaker, R.C.; Motzer, R.J. Phase Ib/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 1154–1163.

Tinker 2022

Tinker AV, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley D, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller R, Pikiel J, Mirza MR, Duan T, Antony G, Zildjian S, Zografos E, Veneris J, Oaknin A. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced/recurrent (AR) mismatch repair deficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab in the GARNET study. *Ann Oncol* 2022; 33:S798-S799 [abstrakt i poster].

Tinker 2023

Tinker AV, Dhani NC, Ghatage P, McLeod D, Samouëlian V, Welch SA, Altman AD. A rapidly evolving landscape: immune checkpoint inhibitors in pretreated metastatic endometrial cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15

Toboni 2023

Toboni MD, Wu S, Farrell A, Xiu J, Ribeiro JR, Oberley MJ, Arend R, Erickson BK, Herzog TJ, Thaker PH, Powell MA. Differential outcomes and immune checkpoint inhibitor response among endometrial cancer patients with MLH1 hypermethylation versus MLH1 “Lynch-like” mismatch repair gene mutation. *Gynecol Oncol* 2023; 177:132-141

URPL 2024

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Dostęp on-line pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

VigiAccess 2024

VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

Wilczyński 2023

Wilczyński M, Malinowski A. Diagnostyka przy podejrzeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. *Ginekologia po Dyplomie*. 2023; 6. Dostępne on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/39693,diagnostyka-przy-podejrzeniu-raka-blony-sluzowej-trzonu-macicy>

Data ostatniego dostępu: 08.11.2023 r.

Yang 2023

Yang F, Shay C, Abousaud M, Tang C, Li Y, Qin Z, Saba NF, Teng Y. Patterns of toxicity burden for FDA-approved immune checkpoint inhibitors in the United States. *J Exp Clin Cancer Res* 2023; 42(1)