

ANALIZA KLINICZNA



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W SKOJARZENIU
Z KARBOPLATYNĄ I PAKLITAKSELEM W LECZENIU DOROSŁYCH
PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB
NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H**

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 25.03.2024

W dniu 11 września 2024 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.42.2024.4.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Skrining tytułów i abstraktów, analiza pełnych tekstów, korekta ekstrakcji, opis wyników, wnioski, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

Przeszukanie baz medycznych, skringing tytułów i abstraktów, analiza pełnych tekstów, ekstrakcja danych

[REDACTED]

Ekstrakcja danych

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53,
02-697 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	10
1.1. Cel analizy klinicznej	10
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	10
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	12
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	12
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	12
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	13
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	13
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	14
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	15
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	15
2.6. Ekstrakcja danych	16
2.7. Analiza statystyczna	16
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	17
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	19
4.1. Charakterystyka badania RCT.....	19
5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	22
5.1. Wyniki pierwszej analizy cząstkowej (data odcięcia: 28.09.2022)	22
5.1.1. Przeżycie wolne od progresji	22
5.1.2. Przeżycie całkowite.....	23
5.1.3. Odpowiedź na leczenie.....	24
5.1.4. Dalszy proces terapeutyczny	26
5.1.5. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs).....	27
5.1.6. Bezpieczeństwo	29
5.2. Wyniki drugiej analizy cząstkowej (data odcięcia: 22.09.2023)	32
5.2.1. Przeżycie całkowite.....	32
5.2.2. Dalszy proces terapeutyczny	33
5.2.3. Bezpieczeństwo	34
6. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	35
7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	37

8. WNIOSKI KOŃCOWE	38
9. OGRANICZENIA	40
10. DYSKUSJA	41
11. BIBLIOGRAFIA	44
12. SPIS TABEL	46
13. SPIS RYSUNKÓW	48
ANEKS A. WYNIKI UZUPEŁNIAJĄCE	49
A.1. Skuteczność	49
A.2. PROs	51
A.3. Bezpieczeństwo.....	57
A.3.1. Wyniki pierwszej analizy cząstkowej (data odcięcia: 28.09.2022).....	57
A.3.2. Wyniki drugiej analizy cząstkowej (data odcięcia: 22.09.2023).....	60
ANEKS B. STRATEGIA WYSZUKIWANIA	62
B.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej.....	62
B.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych.....	63
ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	64
ANEKS D. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	71
ANEKS E. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	73
ANEKS F. BADANIA KLINICZNE W TOKU	77
ANEKS G. FORMULARZE STOSOWANE W ANALIZIE	78
G.1. Kwestionariusze wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy.....	78
G.2. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych (RoB2)	80
G.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR II.....	82
G.4. Formularze do ekstrakcji	85

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALT	Aminotransferaza alaninowa
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>American Society of Clinical Oncology</i>)
aLSM	Średnia najmniejszych kwadratów z dostosowaniem (<i>Adjusted Least Squares Mean</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (<i>area under the plasma concentration-time curve</i>)
BICR	Niezależna komisja (<i>Blinded independent central review</i>)
CAR	Karboplatyna (<i>Carboplatin</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (<i>Complete response</i>)
CTH	Chemioterapia
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Deficient mismatch repair</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (<i>Disease control rate</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
DOS	Dostarlimab
ECOG	Skala sprawności opracowana przez grupę ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EOT	Koniec leczenia (<i>End of treatment</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>The European Society for Medical Oncology</i>)

FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	A amerykańska Agencja Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów (<i>Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique</i>)
FU	Okres obserwacji (<i>Follow-up</i>)
HR	Hazard względny (<i>hazard ratio</i>)
INV	Badacz (<i>Investigator</i>)
irAE	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (<i>immune-related adverse events</i>)
ITT	Analiza wyników w randomizowanych podgrupach (<i>Intention-to-treat analysis</i>)
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (<i>Mismatch repair</i>)
MSI-H	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna (<i>Microsatellite instability-high</i>)
NNH	<i>Number needed to harm</i>
NNT	<i>Number needed to treat</i>
ORR	Odsetek obiektywnych/ogólnych odpowiedzi na leczenie (<i>Objective/overall response rate</i>)
OI	Okres interwencji
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PAC	Paklitaksel (<i>Paclitaxel</i>)
PD	Progresja choroby (<i>Progressive disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań
PLC	Placebo
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (<i>Partial response</i>)
PROs	Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (<i>Patient-reported outcomes</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RWD	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>Real World Data</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse events</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SD	Stabilizacja choroby (<i>Stable disease</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) w skojarzeniu z karboplatiną (CAR, ang. *carboplatin*) i paklitakselem (PAC, ang. *paclitaxel*) w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczonych uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematu DOS+CAR/PAC zgodnie z założeniami zdefiniowanymi w analizie problemu decyzyjnego.

W ramach analizy klinicznej poszukiwano również badań wtórnych, o ile były to przeglądy systematyczne, a także badań oceniających DOS+CAR/PAC w rzeczywistej praktyce klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 296 pozycji bibliograficznych, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS w schemacie złożonym z CAR/PAC w analizowanej populacji, opisane w 5 publikacjach. Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oraz dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej dla analizowanego schematu terapeutycznego.

Badanie RUBY (NCT03981796) to randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). Do badania włączono ogółem 494 pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, w tym 118 pacjentek z dMMR/MSI-H (podgrupa zgodna z populacją wnioskowaną), spośród których 53 osoby przypisano do ramienia DOS+CAR/PAC oraz 65 chorych do grupy PLC+CAR/PAC.

W ramach badania pacjentki otrzymywały DOS w dawce 500 mg lub PLC we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m² powierzchni ciała), co 3 tygodnie przez pierwszych 6 cykli, a następnie DOS w dawce 1000 mg lub PLC co 6 tygodni przez okres do 3 lat lub do momentu progresji,

nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza o przerwaniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu pacjenta.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu RUBY były: przeżycie wolne od progresji (PFS) w ocenie badacza (INV, ang. *investigator assessment*) wg kryteriów RECIST v 1.1. w grupie pacjentek dMMR/MSI-H oraz w populacji ogólnej, a także OS oceniane w populacji ogólnej. Jako dodatkowe punkty końcowe analizowano m.in. odpowiedź na leczenie, punkty końcowe raportowane przez pacjenta w tym jakość życia oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Najbardziej aktualne dane dotyczące skuteczności pochodzą z pierwszej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 28 września 2022 r. i mediany okresu obserwacji równej 24,8 mies.

Wyniki analizy skuteczności

Śródkresowa analiza badania RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) wykazała, że dodanie DOS do chemioterapii (CTH) pozwala na 70-procentową redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR = 0,30 [0,13; 0,70]) i to pomimo tego, że po progresji dopuszczalne było stosowanie kolejnych linii leczenia, w tym również immunoterapii, którą otrzymało niespełna 40% pacjentek przypisanych do ramienia kontrolnego.

Ponadto, pacjentki grupy badanej uzyskały 72-procentową redukcję ryzyka progresji (HR = 0,28 [0,16; 0,50]) w porównaniu do PLC. Odpowiedź na leczenie, jaką uzyskiwały pacjentki leczone z zastosowaniem terapii złożonej, utrzymywała się istotnie dłużej niż w przypadku odpowiedzi uzyskanej za pomocą samej CTH, a prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 24. mies. badania wynosiło 62,1% i 13,2% odpowiednio w grupie DOS i PLC. W subpopulacji dMMR/MSI-H leczenie z zastosowaniem DOS+CAR/PAC prowadzi dodatkowo do poprawy w zakresie części punktów końcowych raportowanych przez pacjenta (PROs), w tym oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia wg EORTC-QLQ-C30.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o śródkresowe wyniki badania RUBY wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa DOS stosowanego w skojarzeniu z CTH. Dodanie DOS do schematu CAR/PAC w porównaniu z dodaniem PLC, wiąże się jedynie z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem, AE \geq 3. stopnia, SAE.

Wnioski końcowe

Dostarlimab podawany w skojarzeniu z CAR i PAC stanowi skuteczną opcję 1 linii terapii systemowej dla pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, pozwalając na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego w porównaniu do samej CTH (CAR/PAC), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Istotną statystycznie i klinicznie przewagę terapii złożonej nad chemioterapią obserwowano pomimo tego, że w przypadku progresji choroby dopuszczano stosowanie kolejnych linii leczenia, a immunoterapię otrzymało 40% chorych z grupy PLC.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatiną (CAR) i paklitakselem (PAC) w leczeniu dorosłych pacjentek z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) / wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H) z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1, Tabela 2). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także **uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD)** [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

PICOS	Kryteria włączenia
Populacja^a	<p>Dorośle pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV z chorobą resztkową, lub • niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub • z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub • po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (MSI-H), spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.
Interwencja	DOS (Jemperli®) w skojarzeniu z CAR i PAC w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator	Chemioterapia (CTH) z zastosowaniem CAR i PAC.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>), • Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>), • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective/overall response rate</i>), • Odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>), • Odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), • Stabilizacja choroby (SD, ang. <i>stable disease</i>), • Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>), • Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i>), • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>), • Dalsze postępowanie terapeutyczne, • Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. <i>Patient-reported outcomes</i>), w tym jakość życia, • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (AE, <i>adverse events</i>), ciężkie AE (SAE, <i>serious adverse events</i>), AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u $\geq 10\%$ pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD) oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono DOS

a) Definicja populacji docelowej z uwzględnieniem zapisów uzgodnionego programu lekowego.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z /do analizy klinicznej

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczone uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.	• Inna populacja
Interwencja	DOS w skojarzeniu z CAR i PAC w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	–
Komparatory	CTH z zastosowaniem CAR i PAC	• Inny komparator, w tym hormonoterapia lub chemioterapia obejmująca substancje inne niż wymienione.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • OS, • PFS, • ORR, • CR, • PR, • SD, • PD, • DCR, • DOR, • Dalsze postępowanie terapeutyczne, • PROs, w tym jakość życia, • Bezpieczeństwo: AE które raportowano u $\geq 5\%$ pacjentek oraz AE związane z odpowiedzią immunologiczną, które wystąpiły u $\geq 0,5\%$ pacjentek 	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono terapię złożoną DOS + CAR/PAC 	<ul style="list-style-type: none"> • Opisy pojedynczych przypadków oraz prace uwzględniające ≤ 5 pacjentek, • Badania jednoramienne, • Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki jedynie dla DOS stosowanego w monoterapii
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne. 	-

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W strategii wyszukiwania, zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. Dodatkowo, nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie oraz przeszukanie aktualizacyjne w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (MMA). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MR).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT [1].

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- doniesienia z konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *The European Society for Medical Oncology* (ESMO), Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO),
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 31 sierpnia 2023 r. (bazy PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL) oraz 15.09.2023 r. (dodatkowe źródła danych). Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 22.03.2024 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks B).

Dodatkowo, korzystając z internetowych rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) podjęto próbę identyfikacji badań w toku, które potencjalnie mogłyby w przyszłości zasilić bazę dowodową dla analizowanego pytania (Aneks F).

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (MMA, MR). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 analityków (MMA, MR) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (MM). Listę badań wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w aneksie (Aneks E).

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie G.1. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (MMA, MR), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano (*critical appraisal*) pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentek, wiek, status wg ECOG, stopień zaawansowani wg FIGO, odsetek pacjentek z nawrotową / zaawansowaną chorobą, podtyp histologiczny raka),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneks G.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (MMA) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneks G. Kontrola poprawności ekstrakcji i obliczeń została przeprowadzona przez innego analityka (MR).

2.7. Analiza statystyczna

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Przedstawiano wyniki analiz statystycznych przeprowadzonych przez autorów prac źródłowych, wyrażone w postaci wartości p.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do meta-analiz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 296 pozycji bibliograficznych (Rysunek 1), z których po usunięciu duplikatów pozostało 238 publikacji. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 44 pozycje. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno badanie RCT – RUBY, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS w schemacie złożonym z CAR/PAC w analizowanej populacji, opisane w łącznie 5 publikacjach (Tabela 3). Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej.

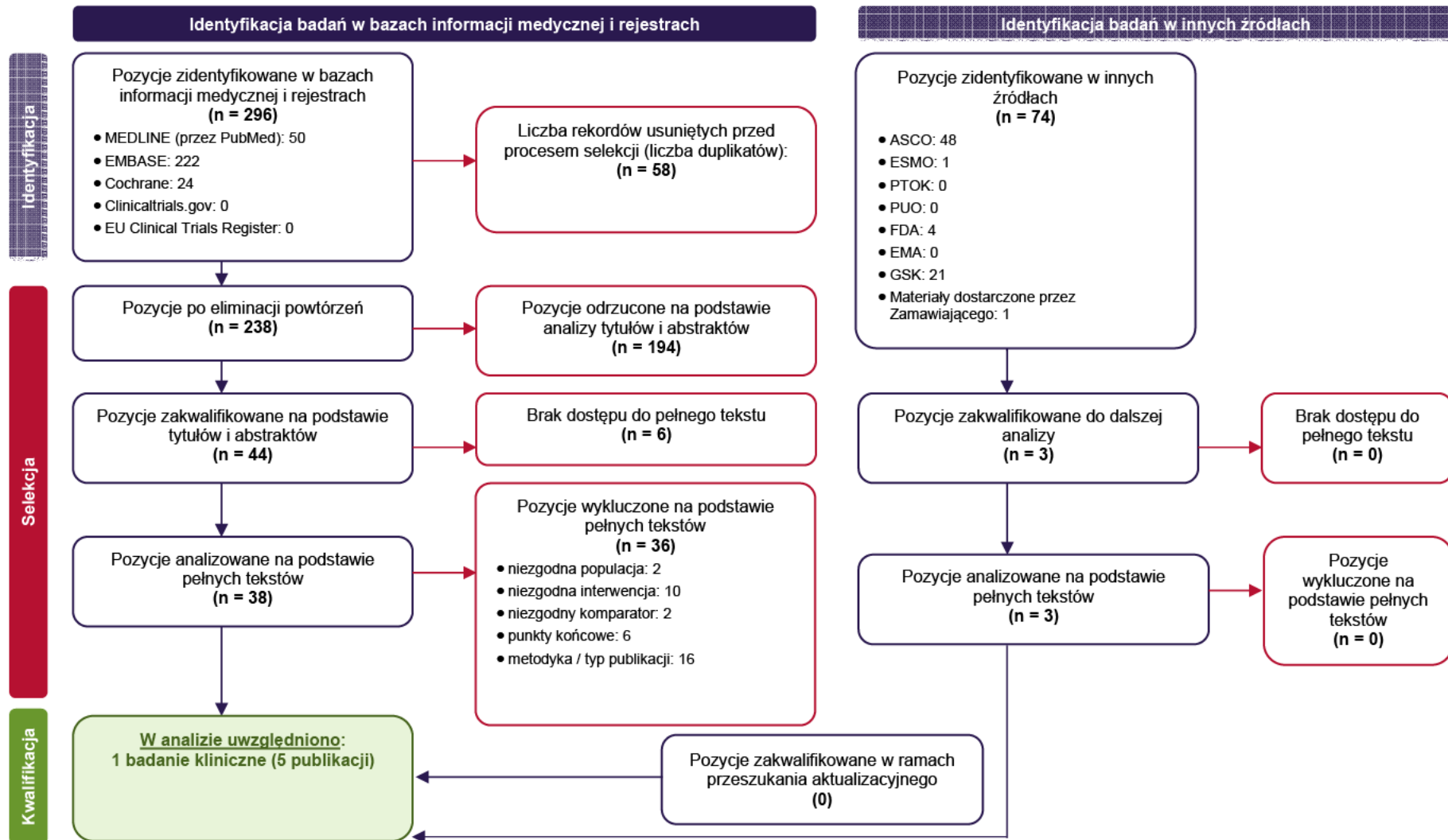
W ramach przeszukania aktualizacyjnego (22.03.2024) nie odnaleziono nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

Dodatkowo, w odpowiedzi na prośbę wystosowaną przez AOTMiT w piśmie OT.423.1.42.2024.4.KO uzupełniono analizę o wyniki badania RUBY przedstawione w publikacji Powell 2024 [5] (opublikowanej po dacie złożenia wniosku).

Tabela 3.
Lista badań klinicznych włączonych do analizy

Lp.	Badanie	Interwencja	Komparator	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	RUBY	DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	Mirza 2023	Publikacja główna	[6]
				NCT03981796	Raport z rejestru clinicaltrials.gov	[7]
				Raport FDA	Raport FDA	[8]
				Materiały dostarczone przez zamawiającego		[9]
				Powell 2023	Abstrakt konferencyjny	[10]
				Powell 2024	Wyniki drugiej analizy cząstkowej	[5]

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Charakterystyka badania RCT

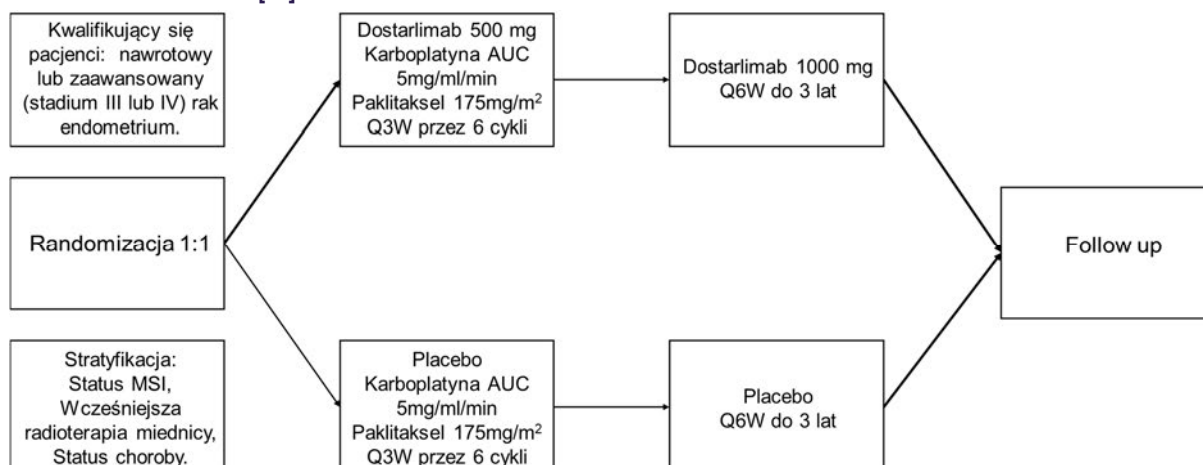
Badanie RUBY (NCT03981796) [6, 7] to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS, wcześniejszą radioterapię miednicy wiązką zewnętrzną oraz fazę choroby (z wyszczególnieniem choroby pierwotnej w stadium III, w stadium IV lub choroby nawrotowej).

Do badania włączono 494 pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, które poddano randomizacji do grupy badanej (DOS + CAR/PAC) lub kontrolnej (PLC + CAR/PAC). Pacjentki otrzymywały DOS w dawce 500 mg lub PLC we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m² powierzchni ciała), co 3 tygodnie przez pierwszych 6 cykli, a następnie DOS w dawce 1000 mg lub PLC podawany co 6 tygodni przez okres do 3 lat lub do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza o przerwaniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu pacjenta (Rysunek 2).

Planowany termin zakończenia badania to 26.11.2026 r., a przewidziany protokołem okres obserwacji to 3 lata. Aktualnie (stan na 25.03.2024) dostępne są wyniki predefiniowanej analizy śródterminowej z punktem odcięcia 28.09.2022 r. i medianą okresu obserwacji równą 24,8 mies.

Po dacie złożenia wniosku opublikowano wyniki drugiej analizy cząstkowej z datą odcięcia 22.09.2023 r. i medianą okresu obserwacji równą 37,2 mies. (Powell 2024 [5]) – uzupełniono na prośbę wystosowaną przez AOTMiT w piśmie OT.423.1.42.2024.4.KO

Rysunek 2.
Schemat badania RUBY [11]



Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu RUBY były: PFS w ocenie badacza (INV, ang. *investigator assessment*) wg kryteriów RECIST v 1.1. w grupie pacjentek dMMR/MSI-H oraz w populacji ogólnej, a także OS oceniane w populacji ogólnej. Jako dodatkowe punkty końcowe analizowano również: PFS w ocenie niezależnej zaślepionej komisji (BIRC, ang. *blinded independent review committee*), ORR, DCR, DOR, czas do kolejnej progresji, PROs oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Analizę skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, z uwzględnieniem wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (populacja ITT). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę ocenianej interwencji.

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniała predefiniowana podgrupa 118 pacjentek z dMMR/MSI-H (podgrupa zgodna z populacją wnioskowaną), w tym 53 pacjentki zrandomizowane do DOS oraz 65 pacjentek w grupie PLC. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo wyniki dla populacji ogólnej (*safety set*).

Charakterystyka wyjściowa w subpopulacji dMMR/MSI-H była porównywalna pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Mediana wieku pacjentek wynosiła odpowiednio 61 i 66 lat, większość stanowiły osoby rasy białej (83% i 86% odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). Do badania włączano pacjentki z wynikiem w skali ECOG wynoszącym 0-1. Nawrotowy rak endometrium był najczęściej raportowanym typem nowotworu (51% w grupie DOC i 49% w grupie PLC), u pozostałych pacjentek natomiast występował pierwotny rak endometrium w stopniu III (19% i 22%) lub IV (30% i 29%). U zdecydowanej większości pacjentek odnotowano raka o typie histologicznym endometroidalnym (83% i 86%).

Charakterystykę badania wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w formie tabelarycznej (Tabela 4, Tabela 5, Aneks C).

Tabela 4.
Uproszczona charakterystyka badania RUBY [6]

Kryterium		RUBY (NCT03981796) [6, 7]	
Metodyka			
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III (typ wg AOTMiT: IIA)		
Populacja badana	Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium		
I-rz. punkty końcowe	PFS, OS		
Charakterystyka populacji: podgrupa dMMR/MSI-H			
Grupa	DOS + CAR/PAC		PLC + CAR/PAC
Schemat leczenia	DOS (500 mg IV) + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m ²) -> DOC (1000 mg)		PLC + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m ²) -> PLC
Liczba pacjentek	53		65
Okres obserwacji	mediana 24,8 mies. (data cut-off: 28.09.2022 r.)		
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	28 (54) ^a	39 (60)
	1	24 (46) ^a	26 (40)
Stopień FIGO, n (%)	I	18 (34)	22 (34)
	II	3 (6)	5 (8)
	III	14 (26)	20 (31)
	IV	14 (26)	15 (23)
	Nieznany	4 (8)	3 (5)
Rak endometrium, n (%)	Pierwotny stopnia III	10 (19)	14 (22)
	Pierwotny stopnia IV	16 (30)	19 (29)
	Nawrotowy	27 (51)	32 (49)

Pełną charakterystykę badania zaprezentowano w aneksie (Aneks C); a) N = 52.

Tabela 5.
Uproszczona ocena RoB 2 badania RUBY [6]

Domena	1	2	3	4	5	Ogólna ocena
Ryzyko	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Wyniki pierwszej analizy cząstkowej (data odcięcia: 28.09.2022)

5.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Zastosowanie DOS w terapii skojarzonej z CAR/PAC u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H pozwala na 72-procentową redukcję ryzyka progresji w porównaniu z PLC dodanym do podstawowego schematu chemioterapii CAR/PAC (HR = 0,28 [0,16; 0,50]). Estymowany odsetek pacjentek wolnych od progresji w 24. mies. badania wyniósł 61,4% w grupie DOS oraz 15,7% w grupie PLC (Tabela 6, Rysunek 3).

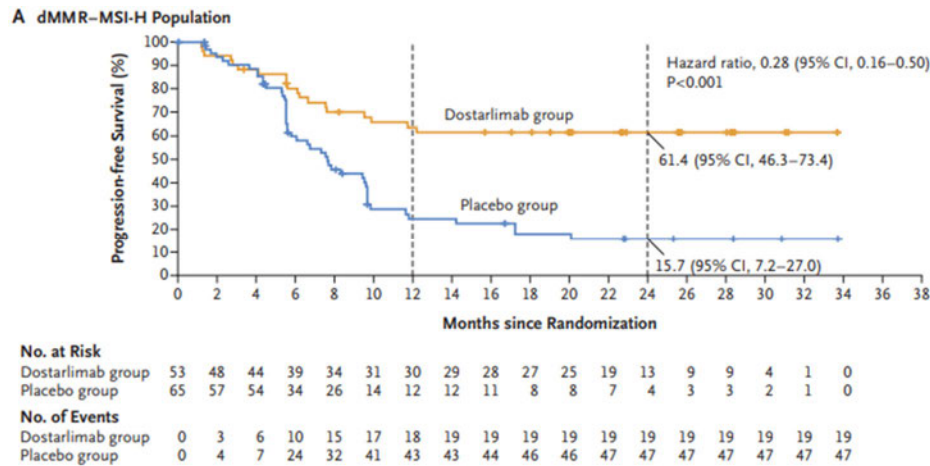
Analiza w podgrupach wykazała, że wpływ DOS na redukcję ryzyka progresji był niezależny od predefiniowanych czynników, w tym od wieku pacjentki, rasy, regionu, typu histologicznego, wcześniejszej radioterapii oraz statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania (p dla interakcji nieistotne statystycznie; Rysunek 4).

Tabela 6.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6, 10]

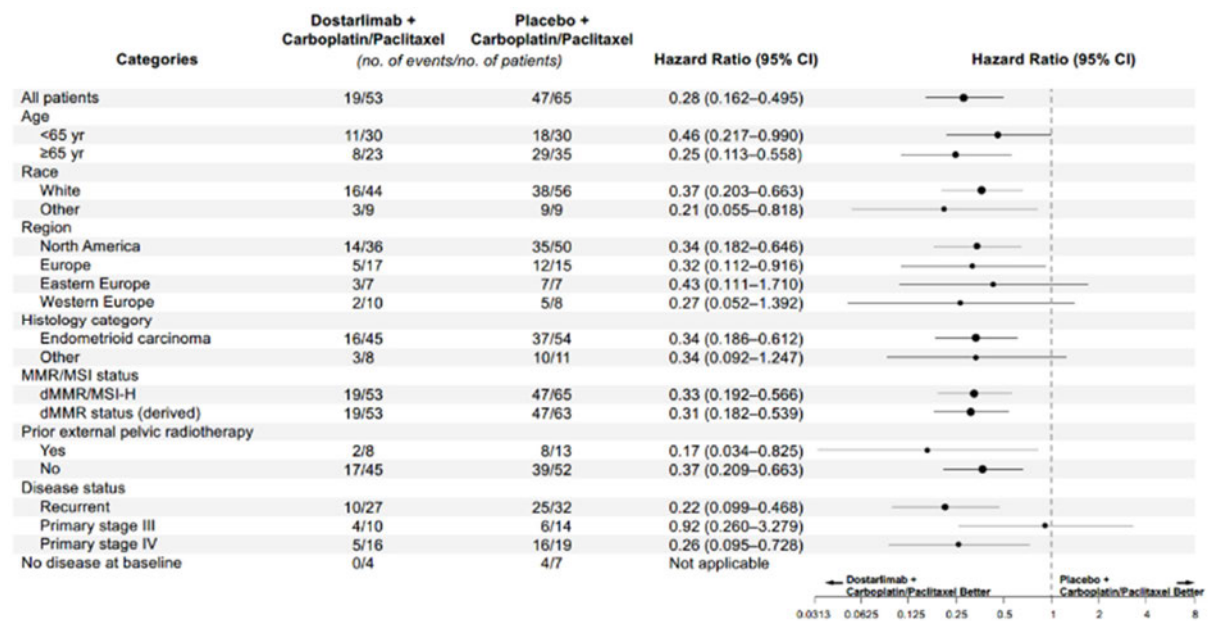
Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Ocena INV				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	-	-	0,28 [0,16; 0,50]	<0,001
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]	61,4 [46,3; 73,4]	15,7 [7,2; 27,0]	-	bd
Ocena BICR				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	-	-	0,29 [0,16; 0,54]	bd
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]	66,3 [50,8; 77,9]	26,0 [13,5; 40,5]	-	bd

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie, INV – ocena badacza (ang. *investigator*), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*); Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Aneks A.

Rysunek 3.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY [6]



Rysunek 4.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [6]



P dla interakcji nieistotne statystycznie dla każdego porównania. Wyniki w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneks A.

5.1.2. Przeżycie całkowite

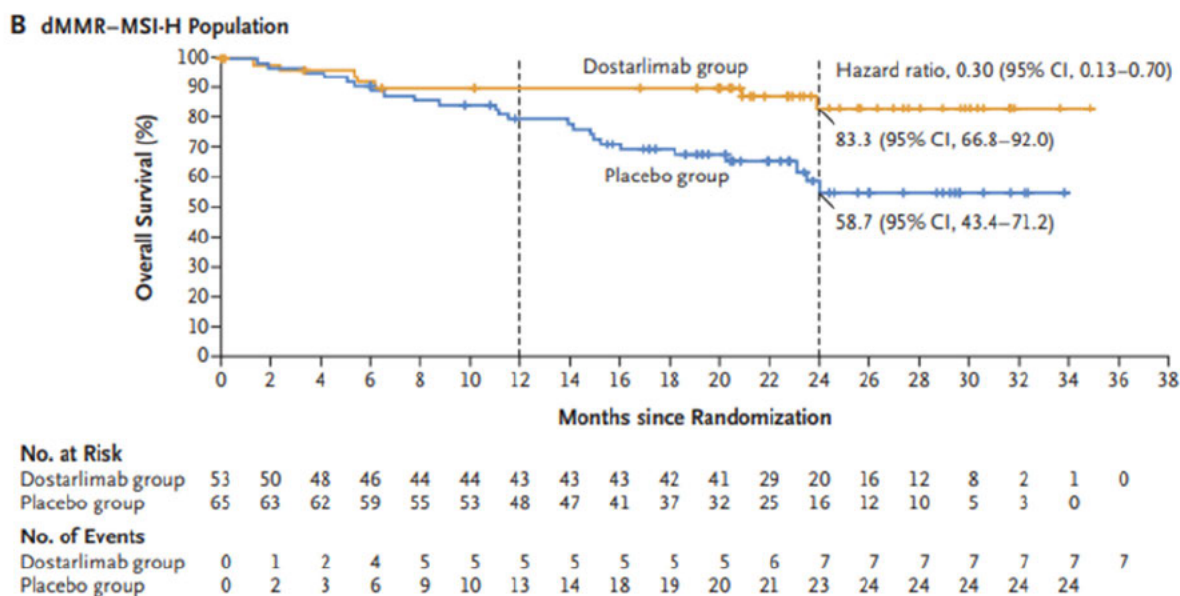
Ryzyko zgonu w grupie stosującej schemat DOS+CAR/PLC było o 70% niższe w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC+CAR/PAC). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w 24. mies. badania wynosiło 83,3% w grupie stosującej DOS oraz 58,7% w grupie PLC (Tabela 7, Rysunek 5).

Tabela 7.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	-	-	0,30 [0,13; 0,70] ^a	<0,001
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 24. mies., % [95%CI]	83,3 [66,8; 92,0]	58,7 [43,4; 71,2]	-	bd

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D.; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie;

Rysunek 5.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]



5.1.3. Odpowiedź na leczenie

Różnice pomiędzy wskaźnikami odpowiedzi jakie uzyskano w grupie badanej oraz kontrolnej nie osiągnęły istotności statystycznej, przy czym w analizie uwzględniano najlepszą ogólną odpowiedź, tj. najlepszą odpowiedź jaką raportowano w dowolnym momencie badania (Tabela 8).

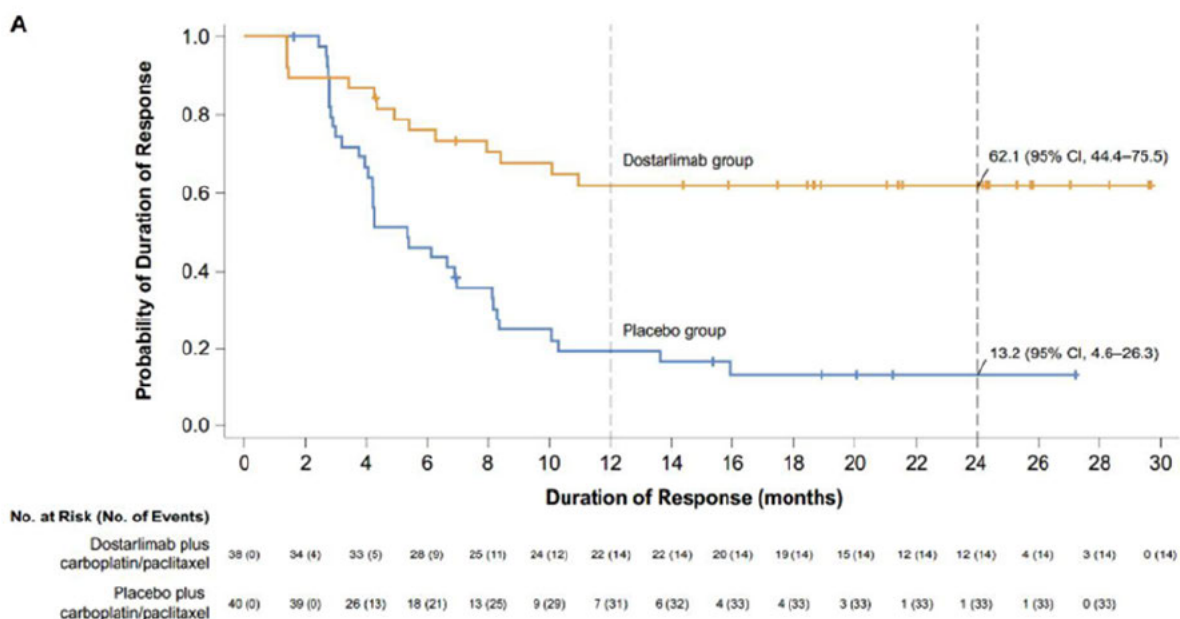
W aktualnie dostępnym okresie obserwacji nie osiągnięto mediany dla DOR w grupie DOS+CAR/PAC w związku z czym porównanie z medianą w grupie kontrolnej na ten moment nie jest możliwe. Analiza krzywej Kaplana-Meiera dla tego punktu końcowego wskazuje jednak, iż prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie do 24. mies. badania jest zdecydowanie wyższe w grupie stosującej DOS w porównaniu do PLC (Rysunek 6).

Tabela 8.
Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy		DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Wskaźniki odpowiedzi (najlepsza ogólna odpowiedź)						
Kontrola choroby (DCR: CR + PR + SD)	INV	44/49 (90)	51/58 (88)	1,02 [0,89; 1,17]	0,02 [-0,10; 0,14]	bd
	BICR	44/48 (92)	55/60 (92)	1,00 [0,89; 1,12]	0,00 [-0,10; 0,10]	bd
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	INV	38/49 (78)	40/58 (69)	1,12 [0,89; 1,41]	0,09 [-0,08; 0,25]	bd
	BICR	37/48 (77)	38/60 (63)	1,22 [0,95; 1,56]	0,14 [-0,03; 0,31]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	INV	15/49 (31)	12/58 (21)	1,48 [0,77; 2,85]	0,10 [-0,07; 0,27]	bd
	BICR	11/48 (23)	8/60 (13)	1,72 [0,75; 3,93]	0,10 [-0,05; 0,24]	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	INV	23/49 (47)	28/58 (48)	0,97 [0,65; 1,45]	-0,01 [-0,20; 0,18]	bd
	BICR	26/48 (54)	30/60 (50)	1,08 [0,75; 1,56]	0,04 [-0,15; 0,23]	bd
Stabilizacja choroby (SD)		6/49 (12)	10/58 (17)	0,71 [0,28; 1,81]	-0,05 [-0,18; 0,08]	bd
Brak choroby		0/49 (0)	1/58 (2)	0,39 [0,02; 9,44]	-0,02 [0,-0,07; 0,03]	bd
Progresja choroby		2/49 (4)	4/58 (7)	0,59 [0,11; 3,09]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
Czas trwania odpowiedzi						
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95%CI]	INV	NE [10,1; NE]	5,4 [3,9; 8,1]	-	-	bd
	BICR	NE [13,1; NE]	6,9 [5,5; 10,1]	-	-	bd
Odsetek pacjentek z DOR ≥12 mies.		22/38 (58)	7/40 (18)	3,31 [1,60; 6,83]	NNT: 3 [2; 5]	bd
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi, % [95%CI]	6 mies.	76,1 [59,0; 86,8]	46,2 [30,2; 60,7]	-	-	bd
	12 mies.	62,1 [44,4; 75,5]	19,2 [8,6; 33,1]	-	-	bd
	24 mies.	62,1 [44,4; 75,5]	13,2 [4,6; 26,3]	-	-	bd

Wyniki raportowano jako n/N (%), chyba, że podano inaczej. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Aneks A.; INV – ocena badacza (ang. *investigator*), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*); NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*).

Rysunek 6.
Czas trwania odpowiedzi wśród pacjentek z ORR (ocena INV) raportowany w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]



5.1.4. Dalszy proces terapeutyczny

5.1.4.1. DALSZE LECZENIE PRZECIWNOWOTWOROWE

W analizowanym okresie obserwacji, odsetek pacjentek wymagających wdrożenia dalszego leczenia przeciwnowotworowego (Tabela 9), w tym z zastosowaniem innych immunoterapeutyków, był istotnie niższy w grupie stosującej schemat DOS w porównaniu do PLC (kolejno: RR = 0,48 [0,30; 0,78]; RR = 0,39 [0,19; 0,90]).

Tabela 9.
Kolejne linie leczenia u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Jakiegokolwiek kolejne leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	15 (28)	38 (58)	0,48 [0,30; 0,78]	4 [3; 8]	bd
Immunoterapia, n (%)	8 (15)	25 (38)	0,39 [0,19; 0,90]	5 [3; 13]	bd

pogrubienie – wynik istotny statystycznie

5.1.4.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PONOWNEJ PROGRESJI

Wśród pacjentek leczonych z zastosowaniem DOS ryzyko ponownej progresji, tj. progresji po zastosowaniu kolejnego schematu terapeutycznego, było o 63% niższe w porównaniu do grupy PLC (HR = 0,37 [0,19; 0,73]). Estymowany odsetek pacjentek bez ponownej progresji w 24. mies. badania wyniósł 76,6% w grupie badanej oraz 48,3% w grupie kontrolnej (Tabela 10, Rysunek 7).

Tabela 10.

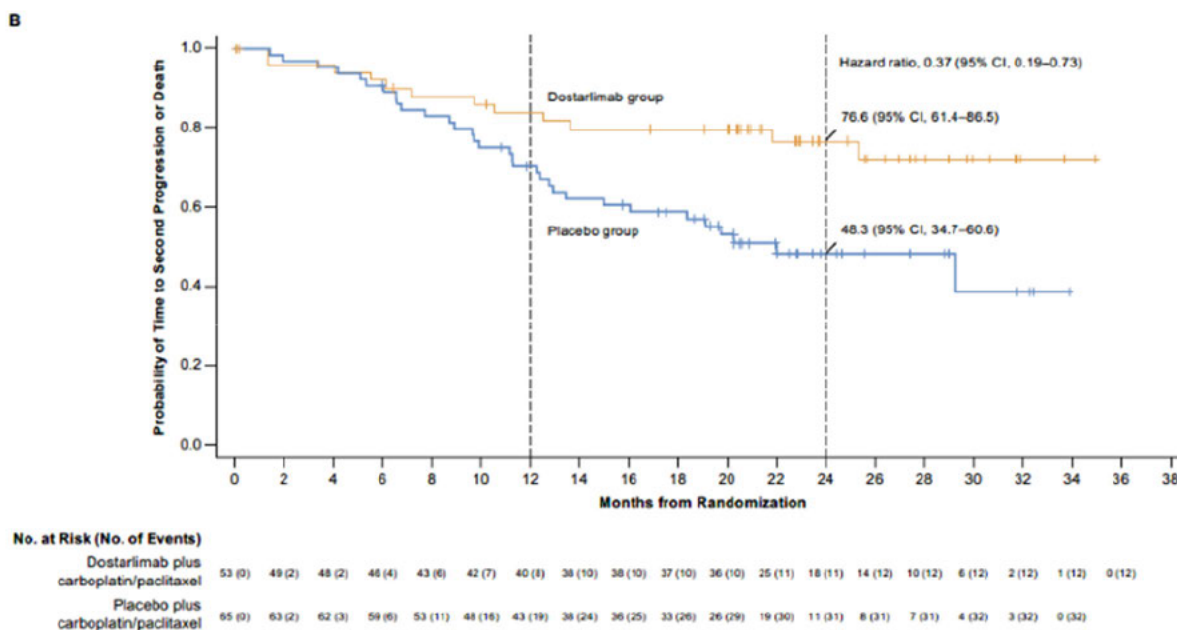
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC, N=53	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2)	-	-	0,37 [0,19; 0,73]	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 24. mies., % [95%CI]	76,6 [61,4; 86,5]	48,3 [34,7; 60,6]	-	bd

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D.; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Rysunek 7.

Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY [6]

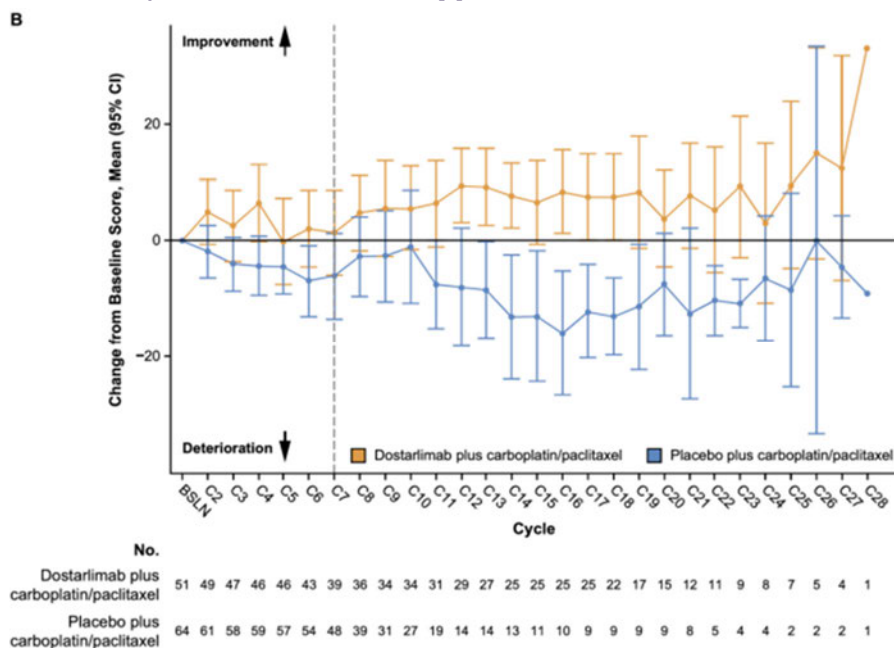


5.1.5. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs)

W populacji ogólnej w trakcie stosowania CTH (6 pierwszych cykli) średnia zmiana oceny stanu zdrowia i jakości życia wg EORTC-QLQ-C30 była porównywalna pomiędzy grupami (Aneks A.2, Rysunek 11). Obserwowany wpływ na jakość życia w subpopulacji dMMR/MSI-H był zbliżony jak w przypadku populacji ogólnej badania [6]. Wśród pacjentek z dMMR/MSI-H leczonych z zastosowaniem schematu DOS+CAR/PLC, inaczej niż w grupie kontrolnej (PLC+CAR/PAC), w kolejnych punktach czasowych obserwowano wzrost średniej oceny stanu zdrowia i jakości życia względem wartości wyjściowych (Rysunek 8; Aneks A.2).

Rysunek 8.

Zmiana jakości życia oceniana wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL w populacji dMMR/MSI-H raportowana w badaniu RUBY [6]



Dla EORT QLQ-C30 niższy wynik oznacza pogorszenie. Minimalna istotna klinicznie zmiana (MCID) dla raka endometrium nie została określona.

Różnica pomiędzy grupami (DOS vs PLC) była istotna statystycznie na koniec okresu stosowania CTH (cykl 7., C7) w następujących domenach skali EORTC QLQ-C30: *ogólny stan zdrowia i jakości życia* ($p = 0,01$), *funkcjonowanie fizyczne* ($p = 0,04$), *funkcjonowanie w rolach życiowych* ($p = 0,03$), *ból* ($p = 0,01$), *ból pleców i miednicy* ($p = 0,03$). Po zakończeniu terapii (EOT, ang. *end of treatment*; Aneks A.2) odnotowano istotne statystyczne różnice pomiędzy grupami dla domen *ogólny stan zdrowia i jakości życia* ($p = 0,008$) oraz *funkcjonowanie w rolach życiowych* ($p = 0,03$). W C17 (17. cykl terapeutyczny, około 1 rok obserwacji) raportowane różnice pomiędzy DOS i PLC w średniej zmianie oceny względem wartości wyjściowych nie osiągnęły istotności statystycznej (Aneks A.2).

5.1.6. Bezpieczeństwo

U wszystkich pacjentek, niezależnie od zastosowanego schematu terapeutycznego, odnotowano przynajmniej 1 AE. Dodanie DOS do schematu CAR/PAC w porównaniu z dodaniem PLC związane było z niewielkim wzrostem ryzyka AE związanych z leczeniem oraz AE ≥ 3 . stopnia, przy czym różnice nie były znamienne statystycznie w populacji docelowej (Tabela 11, Tabela 12), natomiast obserwowano niewielki wzrost ryzyka w populacji ogólnej badania (Aneks A.3). Nie stwierdzono wzrostu ryzyka SAE w subpopulacji dMMR/MSI-H, natomiast w populacji ITT odnotowano znamienne statystycznie, choć niewielką, różnicę pomiędzy grupami w tym zakresie.

W grupie otrzymującej DOS obserwowano także wzrost ryzyka zdarzeń o podłożu immunologicznym (Tabela 13, Aneks A.3 Tabela 25), w tym przede wszystkim niedoczynności tarczycy, wysypki, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT). W okresie obserwacji pacjentek w grupie DOS odnotowano 5 zgonów związanych z wystąpieniem AE (szok hipowolemiczny, mielosupresja, przedawkowanie opiatów, COVID-19, ogólne pogorszenie stanu zdrowia), w tym 3 w grupie dMMR/MSI-H.

W populacji ogólnej, do najczęściej raportowanych AE w obu grupach badania należały zmęczenie, łysienie, nudności oraz neuropatia obwodowa (Aneks A.3 Tabela 23). Wśród AE występujących u $\geq 20\%$ pacjentek, jedynie w przypadku wysypki odnotowano istotny wzrost ryzyka w grupie DOS w porównaniu do PLC.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane odnośnie profilu bezpieczeństwa w subpopulacji dMMR/MSI-H, natomiast wyniki populacji ogólnej uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa (*safety set*) zaprezentowano w Aneks A.3.

Tabela 11.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [8, 9]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
AE ogółem	52 (100)	65 (100)	1,00 [0,97; 1,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
AE ≥ 3 . stopnia	37 (71)	42 (65)	1,10 [0,86; 1,41]	0,07 [-0,10; 0,23]	bd
AE ≥ 3 . stopnia związane z leczeniem	30 (58)	32 (49)	1,17 [0,83; 1,65]	0,08 [-0,10; 0,27]	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	9 (17)	11 (17)	1,02 [0,46; 2,28]	0,00 [-0,13; 0,14]	bd
...prowadzące do przerwania leczenia DOS lub PLC	8 ^a (15)	7 (11)	1,43 [0,55; 3,68]	0,05 [-0,08; 0,17]	bd
...prowadzące do przerwania leczenia CAR	5 (10)	5 (8)	1,25 [0,38; 4,09]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
...prowadzące do przerwania leczenia PAC	2 (4)	8 (12)	0,31 [0,07; 1,41]	-0,08 [-0,18; 0,01]	bd
AE prowadzące do zmiany dawkowania	18 (35)	bd	-	-	bd

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
SAE	14 (27)	20 (31)	0,87 [0,49; 1,56]	-0,04 [-0,20; 0,13]	bd
AE prowadzące do zgonu	3 ^b (6)	0	8,72 [0,46; 165,06]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd

Mediana czasu trwania terapii: DOS+CAR/PAC = 76,5 tyg. [3,0; 150,3]; PLC+CAR/PAC = 31,9 [3,0; 153,0]; Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; a) lek całkowicie odstawiono z powodu AE u 8 pacjentek (15%), w tym po 1 przypadku (1,9%) z powodu: wysypki plamisto-grudkowej, zmęczenia, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia fizycznego, ostrego uszkodzenia nerek, reakcji związanej z podaniem leku, zapalenia rogówki, osłabienia mięśni i supresji szpiku kostnego; b) w tym wstrząs septyczny (3,8%) i mielosupresja (1,9%);

Tabela 12.

Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentek raportowane w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [8]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=52	PLC+ CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC			
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p	
AE występujące u $\geq 10\%$ pacjentek						
Wysypka ^a	stopień dowolny	22 (42)	13 (20)	2,12 [1,18; 3,78]	NNH: 5 [3; 18]	bd
	3. lub 4. stopnia	4 (8)	0	11,21 [0,62; 203,54]	0,077 [-0,001; 0,155]	bd
Sucha skóra	stopień dowolny	6 (12)	5 (8)	1,50 [0,48; 4,64]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd
	3. lub 4. stopnia	0	0	1,25 [0,03; 61,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Biegunka	stopień dowolny	21 (40)	20 (31)	1,31 [0,80; 2,15]	0,10 [-0,08; 0,27]	bd
	3. lub 4. stopnia	1 (2)	0	3,74 [0,16; 89,85]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Niedoczynność tarczycy ^b	stopień dowolny	12 (23)	4 (6)	3,75 [1,28; 10,95]	NNH: 5 [3; 24]	bd
	3. lub 4. stopnia	0	0	1,25 [0,03; 61,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Nadciśnienie	stopień dowolny	11 (21)	7 (11)	1,96 [0,82; 4,71]	0,10 [-0,03; 0,24]	bd
	3. lub 4. stopnia	5 (10)	4 (6)	1,56 [0,44; 5,53]	0,03 [-0,06; 0,13]	bd
Gorączka	stopień dowolny	7 (14)	1 (2)	8,75 [1,11; 68,88]	NNH: 8 [4; 45]	bd
	3. lub 4. stopnia	0	0	1,25 [0,03; 61,72]	0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Nieprawidłowości laboratoryjne występujące u $\geq 10\%$ pacjentek						
Obniżona hemoglobina	stopień dowolny	40 (77)	56 (86)	0,89 [0,75; 1,07]	-0,09 [-0,23; 0,05]	bd
	3. lub 4. stopnia	9 (17)	16 (25)	0,70 [0,34; 1,46]	-0,07 [-0,22; 0,07]	bd
Obniżone płytki krwi	stopień dowolny	28 (54)	37 (57)	0,95 [0,68; 1,31]	-0,03 [-0,21; 0,15]	bd
	3. lub 4. stopnia	5 (10)	8 (12)	0,78 [0,27; 2,25]	-0,03 [-0,14; 0,09]	bd
Obniżone limfocyty	stopień dowolny	27 (52)	33 (51)	1,02 [0,72; 1,46]	0,01 [-0,17; 0,19]	bd
	3. lub 4. stopnia	7 (13)	16 (25)	0,55 [0,24; 1,23]	-0,11 [-0,25; 0,03]	bd
Obniżone neutrofile	stopień dowolny	24 (46)	38 (58)	0,79 [0,55; 1,13]	-0,12 [-0,30; 0,06]	bd
	3. lub 4. stopnia	11 (21)	15 (23)	0,92 [0,46; 1,82]	-0,02 [-0,17; 0,13]	bd
Obniżone białe krwinki	stopień dowolny	38 (73)	44 (68)	1,08 [0,85; 1,37]	0,05 [-0,11; 0,22]	bd
	3. lub 4. stopnia	8 (15)	9 (14)	1,11 [0,46; 2,68]	0,02 [-0,11; 0,14]	bd
Podwyższona glukoza	stopień dowolny	26 (50)	35 (54)	0,93 [0,65; 1,32]	-0,04 [-0,22; 0,14]	bd
	3. lub 4. stopnia	7 (13)	7 (11)	1,25 [0,47; 3,34]	0,03 [-0,09; 0,15]	bd

5.2. Wyniki drugiej analizy cząstkowej (data odcięcia: 22.09.2023)

5.2.1. Przeżycie całkowite

W publikacji Powell 2024 [5] przedstawiono dodatkowo wyniki dla drugiej analizy cząstkowej (data odcięcia: 22.09.2023; mediana okresu obserwacji: 37,2 mies).

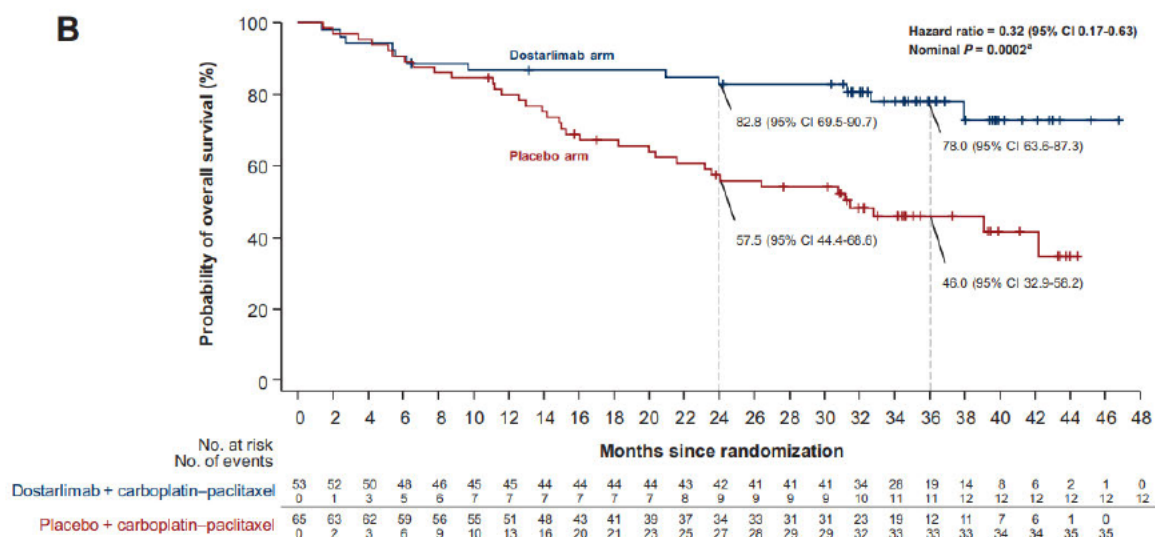
W dłuższym okresie obserwacji, ryzyko zgonu w grupie stosującej schemat DOS+CAR/PLC było o 68% niższe w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC+CAR/PAC). Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w 24. mies. badania wynosiło 82,8% w grupie stosującej DOS oraz 57,5% w grupie PLC, natomiast w 36. mies. kolejno 78,0 i 46,0% (Tabela 14, Rysunek 9).

Tabela 14.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS)	-	-	0,32 [0,17; 0,63]^a	0,0002
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 24. mies., % [95%CI]	82,8 [69,5; 90,7]	57,5 [44,4; 68,6]	-	bd
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 36. mies., % [95%CI]	78,0 [63,6; 87,3]	46,0 [32,9; 58,2]	-	bd

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D.; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; a) [redacted]

Rysunek 9.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]



5.2.2. Dalszy proces terapeutyczny

5.2.2.1. DALSZE LECZENIE PRZECIWNOWOTWOROWE

Zgodnie z wynikami drugiej analizy cząstkowej, w analizowanym okresie obserwacji, odsetek pacjentek wymagających wdrożenia dalszego leczenia przeciwnowotworowego (Tabela 15), w tym z zastosowaniem innych immunoterapeutyków, był istotnie niższy w grupie stosującej schemat DOS w porównaniu do PLC (kolejno: RR = 0,47 [0,29; 0,76]; RR = 0,36 [0,18; 0,73]).

Tabela 15.
Kolejne linie leczenia u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Jakiegokolwiek kolejne leczenie przeciwnowotworowe, n (%)	15 (28)	39 (60)	0,47 [0,29; 0,76]	4 [3; 7]	bd
Immunoterapia, n (%)	8 (15)	27 (42)	0,36 [0,18; 0,73]	4 [3; 10]	bd

pogrubienie – wynik istotny statystycznie

5.2.2.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PONOWNEJ PROGRESJI

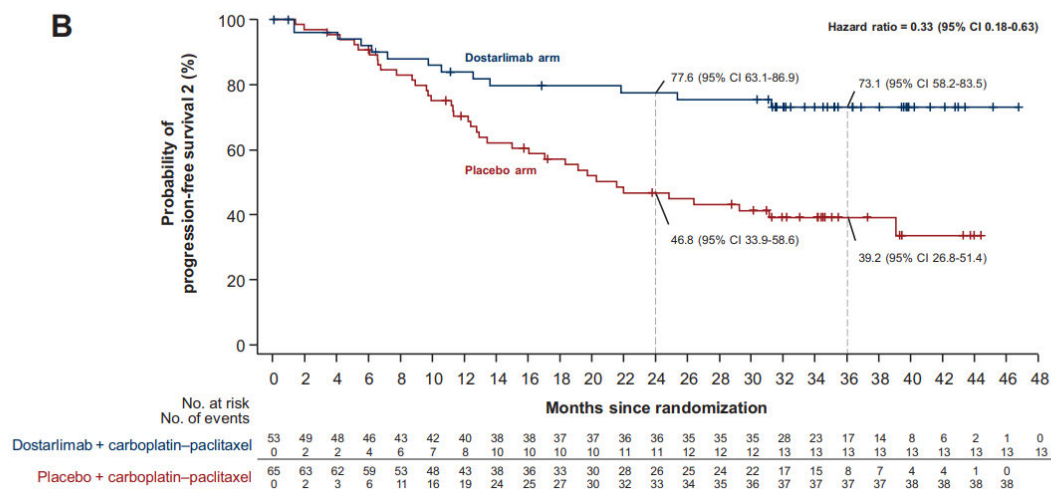
Wśród pacjentek leczonych z zastosowaniem DOS ryzyko ponownej progresji, tj. progresji po zastosowaniu kolejnego schematu terapeutycznego, było o 67% niższe w porównaniu do grupy PLC (HR = 0,33 [0,18; 0,63]) (Tabela 16, Rysunek 10).

Tabela 16.
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=53	PLC+CAR/PAC, N=65	DOS+CAR/PAC, N=53	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2)	-	-	0,33 [0,18; 0,63]	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 24. mies., % [95%CI]	77,6 [63,1; 86,9]	46,8 [33,9; 58,6]	-	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 36. mies., % [95%CI]	73,1 [58,2; 83,5]	39,2 [26,8; 51,4]	-	bd

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D.; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Rysunek 10.
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY [5]



5.2.3. Bezpieczeństwo

W publikacji Powell 2024 nie przedstawiono wyników dla subpopulacji dMMR/MSI-H. W populacji ITT ≥ 1 AE odnotowano u każdego pacjenta, niezależnie od ramienia badania. U pacjentów, u których stosowano DOS w połączeniu z CAR/PAC raportowano wyższy odsetek AE związanych z leczeniem, w tym AE ≥ 3 . stopnia oraz SAE w porównaniu do grupy PLC (CAR/PAC bez DOS). W grupie badanej odnotowano także wzrost ryzyka AE o podłożu immunologicznym związanych z leczeniem a także AE prowadzących do zaprzestania leczenia. Dodanie DOS do CTH nie wpłynęło na częstość występowania AE prowadzących do zgonu (Aneks A.3.2.)

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania DOS opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) – *VigiBase*.

Na stronach europejskiej agencji EMA zamieszczono informacje o produkcie leczniczym Jemperli®, który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej od 21.04.2021 r. [12]. Produkt leczniczy objęto procedurą dodatkowego monitoringu (oznaczenie symbolem czarnego trójkąta) celem poprawy zgłaszania AE, które mogą być związane ze stosowaniem leku, co jest standardowym postępowaniem w przypadku produktów zawierających nowe substancje aktywne (tj. dopuszczone na terenie EU po 1.01.2011) [13].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), całkowita liczba przypadków AE wyniosła 432 w latach 2019–2023, z których 422 stanowiły SAE, w tym 67 zgonów [14].

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w latach 2019–2024 zgłoszono łącznie 408 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem DOS (*Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Tabela 17) [15].

Nie odnaleziono komunikatów dla DOS na stronach URPL.

Tabela 17.
Liczba działań niepożądanych wg kategorii po zastosowaniu DOS raportowana w *VigiBase* (stan na 04.03.2024 r.)

Kategoria	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2019
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	32
Zaburzenia serca	22
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	36

Kategoria	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Zaburzenia wzroku/oka	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	90
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	89
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	15
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	36
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	42
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	53
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	33
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	38
Zaburzenia układu nerwowego	40
Zaburzenia psychiczne	15
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	8
Zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej, śródpiersia	44
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	50
Procedury chirurgiczne i medyczne	9
Zaburzenia naczyniowe	19

7. Wyniki opracowań wtórnych

Na drodze przeprowadzonego przeszukania baz medycznych i dodatkowych źródeł danych nie zidentyfikowano opracowań wtórnych o charakterze przeglądu systematycznego, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszej analizy.

8. Wnioski końcowe

Śródkresowa analiza badania RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) wykazała, że dodanie DOS do schematu CTH (chemioterapia) w porównaniu z PLC pozwala na 72-procentową redukcję ryzyka progresji oraz 70-procentową redukcję ryzyka zgonu. W obu grupach zdecydowana większość pacjentek uzyskiwała kontrolę choroby (ok. 90%) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (78% vs 69%), która jednak znacznie dłużej utrzymywała się w grupie leczonej z zastosowaniem terapii złożonej z zastosowaniem DOS. Prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi na leczenie do 24. mies. badania wynosiło 62,1% w grupie badanej oraz 13,2% w grupie PLC. Korzystny efekt terapeutyczny DOS dotyczy ogółu pacjentek z populacji docelowej, niezależnie od rasy, regionu, typu histologicznego, wcześniejszej radioterapii oraz statusu choroby.

W subpopulacji dMMR/MSI-H leczenie z zastosowaniem DOS+CAR/PAC prowadzi dodatkowo do poprawy ogólnego stanu zdrowia i jakości życia wg EORTC-QLQ-C30. Na koniec okresu CTH u pacjentek z grupy badanej raportowano istotnie wyższą niż w grupie PLC poprawę funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach życiowych, a także w nasileniu bólu. W przypadku części domen (*ogólny stan zdrowia i jakości życia, funkcjonowanie w rolach życiowych*) korzystny efekt DOS obserwowano także na koniec okresu leczenia (EOT, koniec 27. cyklu terapeutycznego).

Dostarlimab stosowany w połączeniu z CTH charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a jego dodanie do schematu CAR/PAC w porównaniu z dodaniem PLC, wiąże się jedynie z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia AE związanych z leczeniem, AE ≥ 3 . stopnia oraz SAE. W grupie otrzymującej DOS obserwowano także wzrost ryzyka zdarzeń o podłożu immunologicznym, w tym przede wszystkim niedoczynności tarczycy, wysypki, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej.

Wyniki badania RUBY jednoznacznie wskazują, iż **dodanie DOS do CAR/PAC w terapii pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H pozwala na uzyskanie istotnej klinicznie i trwałej odpowiedzi w porównaniu do samej CTH**, która aktualnie jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną w analizowanej populacji, pomimo suboptymalnych efektów terapeutycznych. Wysoka aktywność przeciwnowotworowa przekłada się na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji, a co najistotniejsze również przeżycia całkowitego i to mimo tego, że w przypadku wystąpienia progresji dopuszczano stosowanie immunoterapii w ramach kolejnych linii leczenia. W związku z tym, **refundacja immunoterapii z zastosowaniem DOS stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w analizowanej grupie chorych.**

Tabela 18.

Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC (wyniki badania RUBY, mediana FU = 24,8 mies.)

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC
Skuteczność (populacja dMMR/MSI-H)	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	HR [95%CI] = 0,28 [0,16; 0,50], p<0,001
Przeżycie całkowite (OS)	HR [95%CI] = 0,30 [0,13; 0,70], p<0,001
Kontrola choroby (DCR)	90% vs 88%; RR [95%CI] = 1,02 [0,89; 1,71]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	79% vs 69%; RR [95%CI] = 1,00 [0,89; 1,12]
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [95% CI]	NE [10,1; NE] vs 5,4 [3,9; 8,1]
DOR ≥12 mies.	RR [95% CI] = 3,31 [1,60; 6,83]
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi do 24. mies.	62,1% vs 13,2%
Bezpieczeństwo (populacja ogólna; safety set)	
AE	100% vs 100% / RR [95%CI] = 1,00 [0,99; 1,01]
SAE	38% vs 28% / RR [95%CI] = 1,37 [1,05; 1,77]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia DOS lub PLC	17% vs 9% / RR [95%CI] = 1,86 [1,16; 3,00]
AE prowadzące do zgonu	2% vs 0% / RR [95%CI] = 11,23 [0,62; 201,94]

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie;

9. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie następujących ograniczeń:

1. Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wstępne wyniki badania RUBY (median FU = 24,8 mies.). Należy jednocześnie zaznaczyć, iż analiza śródterminowa przewidziana została w protokole badania oraz została przeprowadzona zgodnie z predefiniowanymi założeniami, a różnice pomiędzy grupami badania względem głównych punktów końcowych (PFS, OS) osiągnęły istotność statystyczną.
2. Populacja badania RUBY była szersza niż populacja docelowa, dlatego analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki uzyskane w podgrupie pacjentek z badania RUBY (pacjentki z dMMR/MSI-H; N = 118). Podgrupa ta została zdefiniowana w protokole badania, w którym przewidziano także ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentek dMMR/MSI-H. Dodatkowo, randomizację w badaniu prowadzono ze stratyfikacją ze względu na istotne czynniki, w tym obecność dMMR/MSI-H, co wpłynęło na prawidłowy (równy) rozkład pacjentek z tą cechą pomiędzy grupami. Wobec powyższego wyniki uzyskane w analizowanej podgrupie cechują się wiarygodnością typową dla badań RCT.

Liczebność próby w subpopulacji uwzględnionej w analizie skuteczności (dMMR/MSI-H) była niewielka, jednak wystarczająca, aby wykazać przewagę DOS nad PLC w zakresie skuteczności w schemacie złożonym z CTH. Uwzględnienie dużo większej grupy nie byłoby zasadne, gdyż oznaczałoby konieczność włączenia dużo większej liczby osób do ramienia kontrolnego, co mogłoby zostać uznane za niepotrzebne narażenie pacjentek na suboptymalną terapię. Należy jednocześnie zaznaczyć, iż profil bezpieczeństwa DOS jest dobrze poznany, gdyż terapia była już wcześniej oceniana w ramach innych badań. Ponadto w badaniu RUBY uczestniczyła również populacja bez dMMR/MSI-H, którą także uwzględniono w analizie bezpieczeństwa.

3. Brak długoterminowych danych na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa DOS oraz doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej. Dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo DOS stosowanego z CTH względem PLC pochodzą z badania randomizowanego o wysokiej jakości (niskie ryzyko błędów systematycznych wg RoB2), a więc ze źródła o najwyższej wiarygodności. Doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej stanowiłyby jedynie dodatkowe źródło wspierające wnioskowanie, a ich brak w żaden sposób nie wpływa na siłę dowodów. Brak długoterminowych wyników stanowi ograniczenie dla analiz, jednak biorąc pod uwagę charakter problemu zdrowotnego, aktualnie duże niezaspokojone potrzeby oraz złe rokowania przy aktualnie dostępnych opcjach terapeutycznych, ma ograniczone znaczenie w kontekście wyników analizy klinicznej, w której wykazano korzystne efekty DOS w porównaniu do PLC względem najważniejszych punktów końcowych, w tym czasu do przeżycia oraz czasu przeżycia bez progresji dla ok. 2-letniego okresu obserwacji.

10. Dyskusja

Rak endometrium jest na trzecim miejscu pod względem częstości występowania wśród kobiet w Polsce i jednocześnie najczęstszym nowotworem ginekologicznym [16]. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby przypadków diagnozowanych rocznie, co odpowiada trendom obserwowanym w krajach wysoko rozwiniętych. Niepokojącym jest jednak fakt, iż w Polsce, inaczej niż w większości krajów zachodnich, jednocześnie obserwuje się wzrost śmiertelności związanej z tym nowotworem, co może świadczyć o nieoptymalnej opiece nad pacjentkami [17–19]. Ta trudna sytuacja dotyczy przede wszystkim ograniczonej grupy pacjentek zdiagnozowanych w zaawansowanym stadium lub w przypadku nawrotu nowotworu pomimo podjętej terapii, w której rokowania są szczególnie złe – 5-letni wskaźnik przeżycia nie przekracza 20% [20].

Postęp, który miał miejsce w ostatnim czasie w diagnostyce molekularnej oraz immunoterapii stanowił bardzo ważny krok w kierunku zwiększenia możliwości terapeutycznych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w tym przede wszystkim w podgrupie z dMMR/MSI-H (ok. 30% przypadków), w której skuteczność leczenia systemowego z zastosowaniem CTH jest bardzo ograniczona [19, 21]. Nowoczesne opcje terapeutyczne pozwalają osiągnąć w tej grupie istotnie lepsze efekty niż dotychczas dostępne leki zarówno w zakresie przeżycia całkowitego jak i przeżycia wolnego od progresji. W Polsce jednak immunoterapia z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego o udowodnionej skuteczności w leczeniu pacjentek z dMMR/MSI-H [6, 22], jest aktualnie dostępna wyłącznie w przypadku nowotworu, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia schematem zawierającym platynę [23]. U pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które nie były dotychczas leczone systemowo (za wyjątkiem terapii adjuwantowej) jedyną opcją terapeutyczną pozostaje nadal CTH z zastosowaniem CAR/PAC (rekomendowany schemat), pomimo, iż terapia ta nie przynosi optymalnych efektów [24–26]. W takiej sytuacji większość pacjentek zmuszona jest w pierwszej kolejności do stosowania mało skutecznej, a jednocześnie bardzo obciążającej i toksycznej chemioterapii, a dopiero po stwierdzeniu jej nieskuteczności, istnieje możliwość zastosowania terapii celowanej, przy czym ze względu na specyfikę chemioterapii u części pacjentek stan ogólny uniemożliwia wdrożenie kolejnej terapii. W tym kontekście aktualny brak finansowania DOS w 1. linii leczenia systemowego stanowi istotną niezaspokojoną potrzebę medyczną, ograniczając możliwości terapeutyczne oraz pogarszając rokowanie u znacznego odsetka chorych. Potwierdzają to wyniki randomizowanego badania RUBY, w którym pacjentki z dMMR/MSI-H otrzymujące CAR/PAC w połączeniu z DOC uzyskały istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie CAR/PAC, a redukcja śmiertelności została oszacowana na około 70% i to pomimo tego, że po progresji dopuszczalne było stosowanie kolejnych linii leczenia, w tym również immunoterapii, którą otrzymało niespełna 40% pacjentek przypisanych do ramienia kontrolnego [6].

Tym samym można stwierdzić, że ramię kontrolne z badania RUBY odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w Polsce, gdzie w pierwszej kolejności stosuje się schemat CAR/PAC, a w kolejnej linii leczenia istnieje możliwość zastosowania immunoterapii.

Ponadto pacjentki kohorty dMMR/MSI-H zrandomizowane do grupy badanej osiągnęły aż 72-procentową redukcję ryzyka progresji. Wpływ DOS na ryzyko progresji w porównaniu do PLC był spójny pomiędzy analizowanymi grupami, a wielkość efektu terapeutycznego była niezależna od predefiniowanych czynników, w tym od wieku pacjentki, rasy, regionu, typu histologicznego, wcześniejszej radioterapii oraz statusu choroby w momencie rozpoczęcia leczenia [6]. Poprawie przeżycia wolnego od progresji towarzyszyła również poprawa w zakresie przeżycia całkowitego, którego estymowane prawdopodobieństwo po 24 miesiącach wyniosło 83% i było około 25 pp. wyższe niż w ramieniu kontrolnym, w którym po progresji dopuszczalne było stosowanie immunoterapii [6].

W badaniu RUBY wśród pacjentek dMMR/MSI-H odpowiedź na leczenie odnotowano u wyższego odsetka pacjentek z grupy badanej (DOS+CAR/PAC) w porównaniu do grupy kontrolnej (PLC+CAR/PAC), jednak różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, co prawdopodobnie wynika z małej liczebności grupy oraz wysokiego odsetka zdarzeń w grupie kontrolnej. W grupie kontrolnej odpowiedź na leczenie uzyskało 69% pacjentek, jednak u większości była ona szybko tracona – po 2 latach estymowane prawdopodobieństwo utrzymania ORR wynosiło jedynie 13%. Dla porównania w grupie DOS odpowiedź uzyskało 78% pacjentek, a po 2 latach prawdopodobieństwo jej utrzymania oszacowano na 62%. Świadczy to o tym, że CTH z zastosowaniem CAR/PAC może pozwolić na uzyskanie odpowiedzi u pacjentek z dMMR/MSI-H, jednak jest ona krótkotrwała. Dodanie DOS do CTH pozwala natomiast na uzyskanie długotrwałego efektu terapeutycznego.

Obecność dMMR/MSI-H stanowi ważny biomarker o prognostycznym i predykcyjnym znaczeniu, którego identyfikacja na etapie biopsji lub najpóźniej analizy materiały chirurgicznego zalecana jest w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej [26, 27]. Obecność powyższego zaburzenia, zwiększa szansę odpowiedzi na immunoterapię, co pozwoliło na poprawę rokowania tej grupy pacjentek, po wdrożeniu do terapii blokerów PD-1 takich jak DOS [27, 28]. Lek ten wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentek z dMMR/MSI-H, zarówno gdy podawany jest w skojarzeniu z CTH w 1. linii terapii systemowej, jak i w monoterapii w 2. linii leczenia. W nierandomizowanym badaniu GARNET uwzględniającym 143 pacjentki (data *cut-off*: 01.11.2021, mediana FU: 27,7 mies.), u których wystąpił nawrót lub progresja po lub w trakcie CTH z zastosowaniem związków platyny, zaobserwowano, że w tej wyjątkowo obciążonej populacji, monoterapia DOS pozwoliła na uzyskanie kontroli choroby u 60% pacjentek, natomiast odpowiedź na leczenie osiągnęła niemal połowa leczonych kobiet [22].

Dostarlimab, podawany zarówno w połączeniu z CTH, jak i w monoterapii, charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa [6, 22]. Dodanie DOS do schematu CAR/PAC w porównaniu z dodaniem PLC, wiąże się jedynie z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia AE związanych

z leczeniem, AE \geq 3. stopnia oraz SAE, a także zdarzeń o podłożu immunologicznym, typowych dla tej formy terapii [6]. Jednocześnie, profil bezpieczeństwa terapii złożonej DOS+CAR/PAC pozostawał w zgodzie z dotychczasowymi obserwacjami dla poszczególnych składowych schematu [6, 22, 29, 30].

Umożliwienie polskim pacjentkom z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H leczonych uprzednio schematami zawierającymi związki platyny dostępu do DOS poprzez decyzję o finansowaniu tej terapii ze środków publicznych w ramach programu lekowego [23] stanowiło bardzo ważny krok w kierunku poprawy standardów terapeutycznych oraz dało szansę pacjentkom pozbawionym jakiegokolwiek terapii na poprawę bardzo złych rokowań. Jednocześnie w ramach kolejnych prób klinicznych potwierdzono, że zastosowanie terapii z wykorzystaniem DOS na wcześniejszym etapie choroby przynosi jeszcze większe korzyści niż monoterapia stosowana w II linii leczenia, dlatego niedawno preparat ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej również u pacjentek stanowiących kandydatki do pierwszej linii terapii systemowej w połączeniu z chemioterapią CAR/PAC [27, 28, 31]. **Wobec wysokich niezaspokojonych potrzeb wnioskowanej populacji oraz wysokiej skuteczności klinicznej schematu DOS+CAR/PAC wykazanej w porównaniu do PLC+CAR/PAC, rozszerzenie zapisów programu lekowego i refundacja wnioskowanej technologii także w 1 linii leczenia systemowego (terapia skojarzona z CTH) są zasadne.**

11. Bibliografia

1. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf.
2. 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. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-21888154> (27.11.2023).
3. Reczek M, Kowalczyk N, Małysz M, Małowicka M. (2024) Analiza problemu decyzyjnego. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H. HTA Consulting 2024.
4. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Gropp-Meier M, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Segev Y, Gill SE, i in. (2024) Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Annals of Oncology* 35(8):728–738.
6. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, i in. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* NEJMoa2216334.
7. clinicaltrials.gov. NCT03981796, A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). (8.9.2023).
8. FDA Highlights of Prescribing Information - Jemperli - 7/2023. Dostęp: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Jemperli/pdf/JEMPERLI-PI-MG.PDF (18.9.2023).
9. Dane dostarczone przez zamawiającego.
10. Powell MA, Hietanen S, Coleman RL, Monk BJ, Zub O, O'Malley DM, Gilbert L, Podzielinski I, Angioli R, Chase DM, Bauerschlag D, Black D, Thijs A, Sharma S, Gold MA, i in. (2023) Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): Outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *JCO* 41(16_suppl):5503–5503.
11. Protocol for: Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2145-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.
12. EMA. Jemperli. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli> (15.9.2023).
13. Medicines under additional monitoring. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring> (2.1.2024).
14. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard - Jemperli (Dostarlimab). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (4.3.2024).
15. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (4.3.2024).
16. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (wybrano filtry typ nowotworu: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (26.8.2024).
17. Z rakiem trzonu macicy można skutecznie walczyć. *Onkologia 2023 – perspektywy*. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/325996,z-rakiem-trzonu-macicy-mozna-skutecznie-walczyć> (5.3.2024).
18. Stelmach M. (2022) W Polsce rośnie liczba zgonów kobiet z powodu raka trzonu macicy. Dostęp: <https://www.termia.pl/onkologia/W-Polsce-rosnie-liczba-zgonow-kobiet-z-powodu-raka-trzonu-macicy,48395.html> (24.11.2023).

19. Polskie pacjentki nie muszą umierać na raka trzonu macicy. *Zdrowie Kobiety* 2023. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/aktualnosci/319943,polskie-pacjentki-nie-musza-umierac-na-raka-trzonu-macicy> (24.11.2023).
20. Uterine Cancer: Statistics. Dostęp: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics> (22.3.2024).
21. Huvila J, McAlpine J. Endometrial cancer: Pathology and classification - UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification> (5.3.2024).
22. Andre T, Berton D, Curigliano G, Jimenez-Rodriguez B. (2022) Efficacy and safety of dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors: Analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 40(16):abstr 2587.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>.
24. Sygut-Mirek M. Jak skuteczniej leczyć raka endometrium? Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Jak-skuteczniej-leczyc-raka-endometrium-,51931.html> (11.9.2023).
25. Misiurewicz-Gabi A. (2023) Jak skuteczniej leczyć raka endometrium? *Kurier Medyczny* 4:15–17.
26. Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszalek A, Bidzinski M, Sawicki W. (2023) The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma (2023). *JCM* 12(4):1480.
27. Fountzilas E, Kotoula V, Pentheroudakis G, Manousou K, Polychronidou G, Vrettou E, Poullos C, Papadopoulou E, Raptou G, Pectasides E, Karayannopoulou G, Chrisafi S, Papakostas P, Makatsoris T, Varthalitis I, i in. (2019) Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open* 4(2):e000474.
28. Viale G, Trapani D, Curigliano G. (2017) Mismatch Repair Deficiency as a Predictive Biomarker for Immunotherapy Efficacy. *Biomed Res Int* 2017:4719194.
29. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, DiSilvestro P, Pearl ML, Argenta PA, Powell MA, Zweizig SL, Warshal DP, Hanjani P, Carney ME, Huang H, i in. (2020) Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 38(33):3841–3850.
30. 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 III C, i in. (2022) 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* 10(1):e003777.
31. Jemperli (dostarlimab). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli> (11.3.2024).
32. Musoro JZ, Coens C, Greimel E, King MT, Sprangers MAG, Nordin A, Dorst EBL van, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, Flechtner H-H, Bottomley A. (2020) Minimally important differences for interpreting European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of life Questionnaire core 30 scores in patients with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 159(2):515–521.
33. EORTC QLQ – C30. Dostęp: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf> (28.8.2024).
34. EORTC QLQ – EN24. Dostęp: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-EN24-English.pdf> (28.8.2024).

12. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia z /do analizy klinicznej.....	12
Tabela 3.	Lista badań klinicznych włączonych do analizy	17
Tabela 4.	Uproszczona charakterystyka badania RUBY [6].....	21
Tabela 5.	Uproszczona ocena RoB 2 badania RUBY [6]	21
Tabela 6.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6, 10].....	22
Tabela 7.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]	24
Tabela 8.	Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]	25
Tabela 9.	Kolejne linie leczenia u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]	26
Tabela 10.	Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6].....	27
Tabela 11.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [8, 9].....	29
Tabela 12.	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentek raportowane w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [8].....	30
	31
Tabela 14.	Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]	32
Tabela 15.	Kolejne linie leczenia u pacjentek z dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]	33
Tabela 16.	Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5].....	33
Tabela 17.	Liczba działań niepożądanych wg kategorii po zastosowaniu DOS raportowana w VigiBase (stan na 04.03.2024 r.).....	35
Tabela 18.	Podsumowanie najważniejszych wyników porównania bezpośredniego DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC (wyniki badania RUBY, mediana FU = 24,8 mies.)	39
Tabela 19.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H – analiza wrażliwości w oparciu o klasyfikację dMMR/MSI-H przy randomizacji [6].....	49
Tabela 20.	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [6].....	50
	54
Tabela 22.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6].....	57
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 20\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]	57
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6].....	58
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [6]	58
Tabela 26.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5].....	60
Tabela 27.	Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 30\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5].....	60
Tabela 28.	Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5].....	61

Tabela 29.	Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u >2% pacjentów raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [5].....	61
Tabela 30.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)	62
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase	62
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane.....	62
Tabela 33.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producentów leków.....	63
Tabela 34.	Charakterystyka badania RUBY [6, 7].....	64
Tabela 35.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RUBY na podstawie Cochrane Handbook.....	67
Tabela 36.	Definicje punktów końcowych w badaniu RUBY [6, 7]	71
Tabela 37.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	73
Tabela 38.	Badania kliniczne w toku	77
Tabela 39.	Kwestionariusz QLQ-C30 [33].....	78
Tabela 40.	Kwestionariusz QLQ-EN24 [34].....	79
Tabela 41.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	80
Tabela 42.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	82
Tabela 43.	Formularz ekstrakcji punktów końcowych dychotomicznych	85

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	18
Rysunek 2. Schemat badania RUBY [11].....	20
Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY [6]	23
Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [6].....	23
Rysunek 5. Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]	24
Rysunek 6. Czas trwania odpowiedzi wśród pacjentek z ORR (ocena INV) raportowany w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6].....	26
Rysunek 7. Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY [6]	27
Rysunek 8. Zmiana jakości życia oceniana wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL w populacji dMMR/MSI-H raportowana w badaniu RUBY [6].....	28
Rysunek 9. Przeżycie całkowite (OS) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]	32
Rysunek 10. Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY [5]	34
Rysunek 11. Zmiana jakości życia oceniana wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL w populacji ogólnej raportowana w badaniu RUBY [6]	51
	51
	52
	52
	53
	53

Aneks A. Wyniki uzupełniające

A.1. Skuteczność

Tabela 19.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji dMMR/MSI-H – analiza wrażliwości w oparciu o klasyfikację dMMR/MSI-H przy randomizacji [6]

	Populacja dMMR/HSI-H	
	DOS+CAR/PAC, N=60	PLC+CAR/PAC, N=62
PFS		
Zdarzenia zaobserwowane, n (%)	23 (38)	47 (76)
Zdarzenia cenzorowane, n (%)	37 (62)	15 (24)
Mediana, mies. [95% CI]	30,3 (11,8; nieosiągnięta)	7,7 [5,6; 9,7]
HR [95% CI]	0,29 [0,172; 0,497]	
P	<0,0001	
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]	59,3 [44,9; 71,1]	11,9 [4,6; 22,9]
ORR		
Pacjenci z możliwą do oceny chorobą w <i>baseline</i> , n (%)	42 (70)	45 (73)
Objektywna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR), n (%) [95%CI]	31 (74) [58,0; 86,1]	28 (62) [46,5; 76,2]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR), n (%)	11 (26)	5 (11)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR), n (%)	20 (48)	23 (51)
DOR		
Odsetek pacjentek z odpowiedzią n, (%)	31 (52)	28 (45)
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [zakres]	NE [3,4; >28,3]	5,4 [2,7; >27,2]
Odsetek pacjentek z DOR ≥12 mies., n/N (%)	19/31 (61)	4/28 (14)

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*).

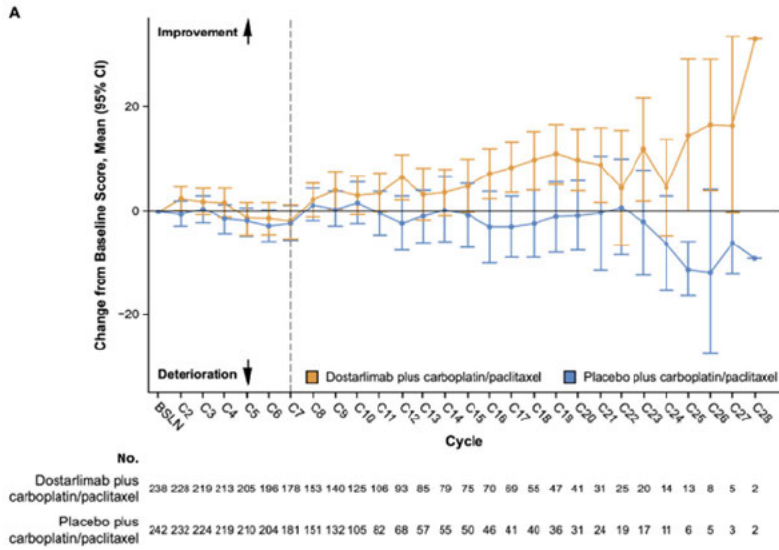
Tabela 20.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji dMMR/MSI-H w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [6]

Populacja		DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	HR [95% CI]	P dla interakcji ^a
		n zdarzeń / N			
Wszyscy pacjenci		19/53	47/65	0,28 [0,16; 0,50]	-
Wiek	<65 r. ż.	11/30	18/30	0,46 [0,22; 0,99]	0,299
	≥65 r. ż.	8/23	29/35	0,25 [0,11; 0,59]	
Rasa	Biała	16/44	38/56	0,37 [0,20; 0,66]	0,453
	Inna	3/9	9/9	0,21 [0,06; 0,82]	
Region	Ameryka Północna	14/36	35/50	0,34 [0,18; 0,65]	0,978
	Europa	5/17	12/15	0,32 [0,11; 0,92]	
	Europa Wschodnia	3/7	7/7	0,43 [0,11; 1,71]	
	Europa Zachodnia	2/10	5/8	0,27 [0,05; 1,39]	
Kategoria histologiczna raka	Endometrioidalny	16/45	37/54	0,34 [0,19; 0,61]	0,815
	Inny	3/8	10/11	0,34 [0,09; 1,24]	
Status MMR/MSI	dMM/MSI-H	19/53	47/65	0,33 [0,19; 0,57]	0,875
	Pochodny dMMR	19/53	47/63	0,31 [0,18; 0,54]	
Wcześniejsza radioterapia miednicy	Tak	2/8	8/13	0,17 [0,03; 0,83]	0,367
	Nie	17/45	39/52	0,37 [0,21; 0,66]	
Status choroby	Nawrót	10/27	25/32	0,22 [0,10; 0,47]	0,159
	Pierwotna III	4/10	6/16	0,92 [0,26; 3,30]	
	Pierwotna IV	5/16	16/19	0,26 [0,01; 0,73]	
	Brak choroby	0/4	4/7	-	

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; a) obliczenia własne.

A.2. PROs

Rysunek 11.
Zmiana jakości życia oceniana wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL w populacji ogólnej raportowana w badaniu RUBY [6]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]

A.3. Bezpieczeństwo

A.3.1. Wyniki pierwszej analizy cząstkowej (data odcięcia: 28.09.2022)

Tabela 22.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE ogółem	241 (100)	246 (100)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [-0,01; 0,01]
AE związane z lekami lub PLC	236 (98)	243 (99)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]
...związane z DOS lub PLC	203 (84)	183 (74)	1,13 [1,03; 1,24]	NNH: 10 [5; 36]
...związane z CAR lub PAC	233 (97)	235 (96)	1,01 [0,98; 1,05]	0,01 [-0,02; 0,05]
AE ≥3. stopnia ogółem	170 (71)	147 (60)	1,18 [1,04; 1,35]	NNH: 9 [5; 42]
AE ≥3. stopnia związane z lekami lub PLC	122 (51)	114 (46)	1,09 [0,91; 1,31]	0,04 [-0,05; 0,13]
...związane z DOS lub PLC	80 (33)	48 (20)	1,70 [1,25; 2,32]	NNH: 7 [4; 16]
...związane z CAR lub PAC	94 (39)	101 (41)	0,95 [0,76; 1,18]	-0,02 [-0,11; 0,07]
SAE ogółem	91 (38)	68 (28)	1,37 [1,05; 1,77]	NNH: 9 [5; 54]
SAE związane z lekami lub PLC	44 (18)	30 (12)	1,50 [0,98; 2,30]	0,061 [-0,003; 0,124]
...związane z DOS lub PLC	30 (12)	17 (7)	1,80 [1,02; 3,18]	NNH: 18 [9; 331]
...związane z CAR lub PAC	33 (14)	24 (10)	1,40 [0,86; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,10]
AE o podłożu immunologicznym związane z leczeniem	92 (38)	38 (15)	2,47 [1,77; 3,45]	NNH: 4 [3; 6]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia DOS lub PLC	42 (17)	23 (9)	1,86 [1,16; 3,00]	NNH: 12 [7; 48]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia CAR	24 (10)	19 (8)	1,29 [0,73; 2,29]	0,02 [-0,03; 0,07]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia PAC	24 (10)	23 (9)	1,07 [0,62; 1,83]	0,01 [-0,05; 0,06]
AE prowadzące do zgonu	5 (2)	0	11,23 [0,62; 201,94]	NNH: 48 [24; 868]

Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Tabela 23.
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥20% pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zmęczenie	125 (52)	134 (54)	0,95 [0,81; 1,13]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Łysienie	129 (54)	123 (50)	1,07 [0,90; 1,27]	0,04 [-0,05; 0,12]
Nudności	130 (54)	113 (46)	1,17 [0,98; 1,40]	0,08 [-0,01; 0,17]
Neuropatia obwodowa	106 (44)	101 (41)	1,07 [0,87; 1,32]	0,03 [-0,06; 0,12]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Anemia	91 (38)	104 (42)	0,89 [0,72; 1,11]	-0,05 [-0,13; 0,04]
Ból stawów	86 (36)	86 (35)	1,02 [0,80; 1,30]	0,01 [-0,08; 0,09]
Zaparcia	83 (34)	88 (36)	0,96 [0,76; 1,23]	-0,01 [-0,10; 0,07]
Biegunka	75 (31)	71 (29)	1,08 [0,82; 1,41]	0,02 [-0,06; 0,10]
Ból mięśni	63 (26)	68 (28)	0,95 [0,71; 1,27]	-0,02 [-0,09; 0,06]
Hipomagnezemia	52 (22)	70 (28)	0,76 [0,56; 1,04]	-0,07 [-0,15; 0,01]
Obwodowa neuropatia czuciowa	51 (21)	47 (19)	1,11 [0,78; 1,58]	0,02 [-0,05; 0,09]
Obniżony apetyt	52 (22)	43 (17)	1,23 [0,86; 1,77]	0,04 [-0,03; 0,11]
Duszność	44 (18)	50 (20)	0,90 [0,62; 1,29]	-0,02 [-0,09; 0,05]
Wysypka	55 (23)	34 (14)	1,65 [1,12; 2,44]	NNH: 11 [6; 46]

Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Tabela 24.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 24,8 mies.) [6]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Anemia	36 (15)	40 (16)	0,92 [0,61; 1,39]	-0,01 [-0,08; 0,05]
Neutropenia	23 (10)	23 (9)	1,02 [0,59; 1,77]	0,002 [-0,050; 0,054]
Obniżenie liczby neutrofilii	20 (8)	34 (14)	0,60 [0,36; 1,01]	-0,0552 [-0,1107; 0,0002]
Obniżenie liczby limfocytów	13 (5)	18 (7)	0,74 [0,37; 1,47]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Obniżenie liczby leukocytów	16 (7)	13 (5)	1,26 [0,62; 2,56]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadciśnienie tętnicze	17 (7)	8 (3)	2,17 [0,95; 4,93]	0,038 [-0,001; 0,077]
Zatorowość płucna	12 (5)	12 (5)	1,02 [0,47; 2,23]	0,001 [-0,037; 0,039]
Hipokaliemia	12 (5)	9 (4)	1,36 [0,58; 3,17]	0,01 [-0,02; 0,05]

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [6]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
irAE ogółem				
irAE ogółem	137 (57)	88 (36)	1,59 [1,30; 1,94]	NNH: 4 [3; 8]
irAE ≥ 3. stopnia	40 (17)	15 (6)	2,72 [1,55; 4,79]	NNH: 9 [6; 20]
SirAE	14 (6)	5 (2)	2,86 [1,05; 7,81]	NNH: 26 [13; 296]
irAE związane z lekami lub PLC	92 (38)	38 (15)	2,47 [1,77; 3,45]	NNH: 4 [3; 6]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
irAE prowadzące do przerwania leczenia DOS lub PLC	19 (8)	9 (4)	2,15 [0,99; 4,67]	NNH: 23 [11; 1081]
irAE prowadzące do opóźnienia leczenia DOS lub PLC	27 (11)	7 (3)	3,94 [1,75; 8,87]	NNH: 11 [7; 25]
irAE prowadzące do zmian dawkowania DOS lub PLC	1 (<1)	1 (<1)	1,02 [0,06; 16,23]	0,00 [-0,01; 0,01]
irAE prowadzące do śmierci	0	0	1,02 [0,02; 51,23]	0,00 [-0,01; 0,01]
irAE występujące u ≥5% pacjentek				
Niedoczynność tarczycy	27 (11)	7 (3)	3,94 [1,75; 8,87]	NNH: 11 [7; 25]
Wysypka	16 (7)	5 (2)	3,27 [1,22; 8,78]	NNH: 21 [12; 99]
Ból stawów	14 (6)	16 (7)	0,89 [0,45; 1,79]	-0,01 [-0,05; 0,04]
Wzrost poziomu ALT	14 (6)	2 (1)	7,15 [1,64; 31,10]	NNH: 20 [12; 54]

Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; irAE – AE o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related Adverse Events*); SirAE – poważne irAE (ang. *serious immune-related Adverse Events*)

A.3.2. Wyniki drugiej analizy cząstkowej (data odcięcia: 22.09.2023)

Tabela 26.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
AE ogółem	241 (100)	246 (100)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [0,01; 0,01]
AE związane z lekami lub PLC	236 (98)	243 (99)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]
...związane z DOS lub PLC	203 (84)	183 (74)	1,13 [1,03; 1,24]	NNH: 10 [5; 36]
...związane z CAR lub PAC	233 (97)	236 (96)	1,01 [0,97; 1,04]	0,01 [-0,03; 0,04]
AE ≥3. stopnia ogółem	174 (72)	148 (60)	1,20 [1,06; 1,36]	NNH: 8 [4; 26]
AE ≥3. stopnia związane z lekami lub PLC	128 (53)	115 (47)	1,14 [0,95; 1,36]	0,06 [-0,02; 0,15]
...związane z DOS lub PLC	87 (36)	49 (20)	1,81 [1,34; 2,45]	NNH: 6 [4; 12]
...związane z CAR lub PAC	94 (39)	101 (41)	0,95 [0,76; 1,18]	-0,02 [-0,11; 0,07]
SAE ogółem	96 (40)	69 (28)	1,42 [1,10; 1,83]	NNH: 8 [4; 29]
SAE związane z lekami lub PLC	47 (20)	30 (12)	1,60 [1,05; 2,44]	NNH: 13 [7; 118]
...związane z DOS lub PLC	33 (14)	17 (7)	1,98 [1,13; 3,46]	NNH: 14 [8; 71]
...związane z CAR lub PAC	33 (14)	24 (10)	1,40 [0,86; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,10]
AE o podłożu immunologicznym związane z leczeniem	98 (41)	40 (16)	2,50 [1,81; 3,45]	NNH: 4 [3; 6]
AE prowadzące do zaprzestania leczenia DOS lub PLC	46 (19)	20 (8)	2,35 [1,43; 3,85]	NNH: 9 [5; 20]
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	68 (28)	68 (28)	1,02 [0,77; 1,36]	0,01 [-0,07; 0,09]
AE prowadzące do zgonu	5 (2)	0	2,42 [0,62; 201,94]	NNH: 48 [24; 868]

Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Tabela 27.
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥30% pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Zmęczenie	126 (52)	135 (55)	0,95 [0,81; 1,12]	-0,03 [-0,11; 0,06]
Łysienie	130 (54)	123 (50)	1,08 [0,91; 1,28]	0,04 [-0,05; 0,13]
Nudności	131 (54)	114 (46)	1,17 [0,98; 1,40]	0,08 [-0,01; 0,17]
Neuropatia obwodowa	106 (44)	103 (42)	1,05 [0,86; 1,29]	0,02 [-0,07; 0,11]
Anemia	91 (38)	105 (43)	0,88 [0,71; 1,10]	-0,05 [-0,14; 0,04]
Ból stawów	90 (37)	87 (35)	1,06 [0,83; 1,34]	0,02 [-0,07; 0,11]
Zaparcia	84 (35)	89 (36)	0,96 [0,76; 1,22]	-0,01 [-0,10; 0,07]
Biegunka	76 (32)	72 (29)	1,08 [0,82; 1,41]	0,02 [-0,06; 0,10]

Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Tabela 28.

Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY (mediana FU = 36,6 mies.) [5]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Anemia	36 (15)	41 (17)	0,90 [0,59; 1,35]	-0,02 [-0,08; 0,05]
Neutropenia	23 (10)	23 (9)	1,02 [0,59; 1,77]	0,002 [-0,050; 0,054]
Obniżenie liczby neutrofilii	20 (8)	34 (14)	0,60 [0,36; 1,01]	-0,0552 [-0,1107; 0,0002]
Obniżenie liczby limfocytów	13 (5)	18 (7)	0,74 [0,37; 1,47]	-0,02 [-0,06; 0,02]
Obniżenie liczby leukocytów	16 (7)	13 (5)	1,26 [0,62; 2,56]	0,01 [-0,03; 0,06]
Nadciśnienie tętnicze	17 (7)	8 (3)	2,17 [0,95; 4,93]	0,038 [-0,001; 0,077]
Zatorowość płucna	14 (6)	12 (5)	1,19 [0,56; 2,52]	0,01 [-0,03; 0,05]

Tabela 29.

Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u $>2\%$ pacjentów raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [5]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]
Sepsa	8 (3)	1 (<1)	8,17 [1,03; 64,79]	NNH: 34 [18; 193]
Zatorowość płucna	8 (3)	5 (2)	1,63 [0,54; 4,92]	0,01 [-0,02; 0,04]
Gorączka	7 (3)	2 (1)	3,57 [0,75; 17,03]	0,021 [-0,003; 0,045]
Duszność	5 (2)	1 (<1)	5,10 [0,60; 43,36]	0,017 [-0,003; 0,036]
Oslabienie mięśni	5 (2)	1 (<1)	5,10 [0,60; 43,36]	0,017 [-0,003; 0,036]
Wymioty	5 (2)	3 (1)	1,70 [0,41; 7,04]	0,01 [-0,01; 0,03]
Anemia	3 (1)	6 (2)	0,51 [0,13; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Astenia	2 (1)	6 (2)	0,34 [0,07; 1,67]	-0,02 [-0,04; 0,01]

Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks D; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie.

Aneks B. Strategia wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 30.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	26 040
2.	endometrial OR endometrium	96 075
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	5 578 138
4.	#2 AND #3	54 703
5.	#1 OR #4	55 860
6.	dostarlimab OR GSK4057190 OR TSR-042 OR UNII-P0GVQ9A4S5 OR WBP-285 OR Jemperli	97
7.	#5 AND #6	50
Data pierwotnego przeszukania: 31.08.2023 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 22.03.2024		

Tabela 31.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'Endometrial Neoplasms'/exp	85 304
2.	endometrial OR endometrium	155 343
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	7 083 695
4.	#2 AND #3	96 528
5.	(#1 OR #4) AND [embase]/lim	97 474
6.	(dostarlimab OR gsk4057190 OR 'tsr 042' OR 'unii p0gvq9a4s5' OR 'wbp 285' OR jemperli) AND [embase]/lim	572
7.	#5 AND #6	222
Data pierwotnego przeszukania: 31.08.2023 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 22.03.2024		

Tabela 32.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1027
2.	endometrial OR endometrium	9844
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	261 142

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
4.	#2 AND #3	3578
5.	#1 OR #4	3665
6.	dostarlimab OR GSK4057190 OR TSR-042 OR UNII-P0GVQ9A4S5 OR WBP-285 OR Jemperli	62
7.	#5 AND #6	24
Data pierwotnego przeszukania: 31.08.2023 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 22.03.2024		

B.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych

Tabela 33.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producentów leków

Pozostałe źródła informacji medycznej	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych pozycji)
Konferencje naukowe		
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetings.asco.org/abstracts-presentations	dostarlimab	48 (2)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	dostarlimab	1 (0)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	dostarlimab	0
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	dostarlimab	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
FDA https://www.fda.gov/	dostarlimab	4 (1)
EMA https://www.ema.europa.eu/	przeszukanie ręczne	nd (0)
CT https://clinicaltrials.gov	dostarlimab with results	5 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	dostarlimab with results	2 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków		
GSK	dostarlimab	21 (0)
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	nd	nd (1)
Data pierwotnego przeszukania: 15.09.2023 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 05.03.2024		

Aneks C. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Tabela 34.
Charakterystyka badania RUBY [6, 7]

RUBY (NCT03981796) [6, 7]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS w skojarzeniu z CAR i PAC w porównaniu z PLC w skojarzeniu z CAR i PAC u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.
Kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjentki w wieku ≥ 18 lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium; Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w celu sprawdzenia statusu MSI; Pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium, z niskim potencjałem wyleczenia za pomocą radioterapii lub zabiegu chirurgicznego oraz spełnienie minimum jednego z następujących kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> Choroba pierwotna w stopniu IIIA do IIIC1 możliwa do oceny lub pomiaru zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza, Pierwotna choroba w stadium IIIC1 z mięsakiem, rakiem jasnokomórkowym, surowicznym lub o mieszanej histologii (zawierającym $\geq 10\%$ mięsaka, raka jasnokomórkowego lub surowicznego), Pierwotna choroba w stadium IIIC2 lub IV, Pierwszy nawrót choroby u pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo, Pierwszy nawrót choroby lub progresja ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową chemioterapią neoadjuwantową/adjuwantową; EOCG 0 lub 1; Wyniki laboratoryjne wskazujące na odpowiednią funkcję narządów (szczegółowe kryteria opisano w protokole badania); Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 72 godzin do pierwszej dawki badania lub brak potencjału rozrodczego zdefiniowany jako wiek wskazujący na przekroczenie wieku rozrodczego lub stan / choroba wskazująca na bezpłodność (szczegółowe kryteria opisano w protokole badania); Osoby w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie podwójnej antykoncepcji.
Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjent otrzymał neoadjuwantową/adjuwantową chemioterapię ogólnoustrojową z powodu choroby pierwotnej w III lub IV stopniu zaawansowania oraz: <ul style="list-style-type: none"> przed przystąpieniem do badania nie miał nawrotu lub progresji choroby lub nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii przed przystąpieniem do badania; >1 nawrót raka endometrium; Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2; Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, terapie celowane, terapia hormonalna, radioterapia lub immunoterapia) w ciągu 21 dni lub w okresie < 5-krotności okresu półtrwania ostatniej terapii przed 1. dniem badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; Współistniejący nowotwór złośliwy obecnie lub w okresie < 3 lat lub jakiegokolwiek aktywne leczenie tego nowotworu w okresie < 3 lat. Dopuszczalny jest rak skóry niebędący czerniakiem; Niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub przerzuty opon mózgowo-rdzeniowych; HIV; WZW B lub WZW C; Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat; Zdiagnozowany niedobór odporności lub przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub innej formy ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego; Utrzymywanie się AE związanych z wcześniejszą terapią lub komplikacji po zabiegach wykonywanych przed rozpoczęciem terapii; Nadwrażliwość na CAR, PAC lub DAR; Uczestnictwo w badaniu klinicznym w ciągu 4 tyg. poprzedzających pierwszą dawkę leku; Inne stany kliniczne wymienione w protokole badania, które mogą zaburzyć przebieg badania; Ciąża lub karmienie piersią.

RUBY (NCT03981796) [6, 7]				
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowe punkty końcowe: PFS, OS				
II-rzędowe punkty końcowe: ORR, DOR, DCR, dalsze leczenie, PROs, bezpieczeństwo				
Charakterystyka populacji				
Cecha populacji	Populacja dMMR/MSI-H ^a		Populacja ogólna	
	DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC
Liczba pacjentów	53	65	245	249
Wiek [lata], mediana (zakres)	61 (45-81)	66 (39-85)	64 (41-81)	(65 (28-85)
Rasa biała, n (%)	44 (83)	56 (86)	189 (77)	191 (77)
BMI, mediana (zakres)	30,6 (20,1-54,4)	35,5 (17,9-58,1)	30,8 (17,6-60,6)	32,8 (17,7-68,0)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	28 (54) ^b	39 (60)	145 (60) ^c
	1	24 (46) ^b	26 (40)	96 (40) ^c
Stopień FIGO, n (%)	I	18 (34)	22 (34)	65 (27)
	II	3 (6)	5 (8)	13 (5)
	III	14 (26)	20 (31)	75 (31)
	IV	14 (26)	15 (23)	72 (29)
	Nieznany	4 (8)	3 (5)	20 (8)
	16 (6)	16 (6)	16 (6)	16 (6)
Rak endometrium, n (%)	Pierwotny stopnia III	10 (19)	14 (22)	45 (18)
	Pierwotny stopnia IV	16 (30)	19 (29)	83 (34)
	Nawrotowy	27 (51)	32 (49)	117 (48)
Typ histologiczny, n (%)	Mięsakorak	4 (8)	1 (2)	25 (10)
	Endometroidany	44 (83)	56 (86)	134 (55)
	Mieszany	2 (4)	4 (6)	10 (4)
	Surowiczny gruczolakorak	1 (2)	1 (2)	50 (20)
	Jasnokomórkowy gruczolakorak	0 (0)	0 (0)	8 (3)
	Inny	2 (4)	3 (5)	18 (7)
23 (9)	23 (9)	23 (9)	23 (9)	
Interwencja i komparator				
Układ badania	Równoległy, w stosunku 1:1			
Schemat leczenia	<p>Tygodnie 1-18 DOS 500 mg lub PLC dożylnie w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m² powierzchni ciała), podawane co 3 tygodnie</p> <p>19 tydzień do 3 lat DOS 1000 mg lub PLC, podawane co 6 tygodni lub do progresji, wystąpienia toksyczności, decyzji lekarza, wycofania zgody lub zgonu</p>			
Kointerwencje	bd			
Okres interwencji (OI) / obserwacji (FU)	<p>OI: 3 lata; FU: EOT+90 dni Aktualnie dostępne wyniki dla FU o medianie 24,8 mies.; odcięcie danych: 28.09.2022; OI w grupie DOS: 76,5 (3,0-150,3) tyg.; w grupie PLC: 31,86 (3,0-1530) tyg.</p>			

RUBY (NCT03981796) [6, 7]																					
Metodyka																					
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA																				
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją wg statusu MMR-MSI (dMMR-MSI-H lub pMMR-MSS), wcześniejszej radioterapii miednicy (tak lub nie) i statusu choroby (pierwotna III, pierwotna IV lub nawrotowa).																				
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i>)																				
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepienie																				
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>DOS: 189/245 (77):</td> <td>PLC: 210/249 (84)</td> </tr> <tr> <td>• AE – 45</td> <td>• AE – 24</td> </tr> <tr> <td>• Kliniczna progresja choroby – 3</td> <td>• Kliniczna progresja choroby – 8</td> </tr> <tr> <td>• Progresja choroby wg RECIST – 107</td> <td>• Progresja choroby wg RECIST – 160</td> </tr> <tr> <td>• Nieprzestrzeganie protokołu – 1</td> <td>• Nieprzestrzeganie protokołu – 1</td> </tr> <tr> <td>• Wycofanie się z badania – 20</td> <td>• Wycofanie się z badania – 7</td> </tr> <tr> <td>• Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 4</td> <td>• Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 2</td> </tr> <tr> <td>• Utrata z FU – 1</td> <td>• Utrata z FU – 1</td> </tr> <tr> <td>• Zgon – 2</td> <td>• Zgon – 1</td> </tr> <tr> <td>• Inne – 6</td> <td>• Inne – 6</td> </tr> </table>	DOS: 189/245 (77):	PLC: 210/249 (84)	• AE – 45	• AE – 24	• Kliniczna progresja choroby – 3	• Kliniczna progresja choroby – 8	• Progresja choroby wg RECIST – 107	• Progresja choroby wg RECIST – 160	• Nieprzestrzeganie protokołu – 1	• Nieprzestrzeganie protokołu – 1	• Wycofanie się z badania – 20	• Wycofanie się z badania – 7	• Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 4	• Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 2	• Utrata z FU – 1	• Utrata z FU – 1	• Zgon – 2	• Zgon – 1	• Inne – 6	• Inne – 6
DOS: 189/245 (77):	PLC: 210/249 (84)																				
• AE – 45	• AE – 24																				
• Kliniczna progresja choroby – 3	• Kliniczna progresja choroby – 8																				
• Progresja choroby wg RECIST – 107	• Progresja choroby wg RECIST – 160																				
• Nieprzestrzeganie protokołu – 1	• Nieprzestrzeganie protokołu – 1																				
• Wycofanie się z badania – 20	• Wycofanie się z badania – 7																				
• Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 4	• Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 2																				
• Utrata z FU – 1	• Utrata z FU – 1																				
• Zgon – 2	• Zgon – 1																				
• Inne – 6	• Inne – 6																				
Metodyka implementacji danych utraconych	Dane utracone uznano za losowe (<i>missing at random, MAR</i>); nie prowadzono imputacji danych dla głównych punktów końcowych																				
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Słownik MedDRA; klasyfikacja CTCAE v4.03																				
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>																				
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji) / <i>per-protocol</i> (pacjenci populacji ITT, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badania lub przerwali udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia); Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego)																				
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Białoruś, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, Grecja, Węgry, Izrael, Włochy, Niderlandy, Norwegia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, UK)																				
Sponsor badania	GSK																				

a) w analizie prezentowano jedynie wyniki dla populacji dMMR/MSI-H, zgodnie z kryteriami włączenia do analizy; b) N=52; c) N=241; d) N=246.

Tabela 35.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RUBY na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RUBY
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Dostarlimab
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PFS: HR: 0,28, 95% CI [0,16; 0,50], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją wg statusu MMR-MSI (dMMR-MSI-H lub pMMR-MSS), wcześniejszej radioterapii miednicy (tak lub nie) i statusu choroby (pierwotna III, pierwotna IV lub nawrotowa).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Zaślepienie podwójne obejmujące uczestnika, badacza, zespół badania	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W analizie dla pierwszorzędnego punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Odsetek pacjentów utraconych z okresu obserwacji z przyczyn innych niż progresja, zgon lub toksyczność był niewielki.	I
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w sposób obiektywny, w oparciu o wyniki badań obrazowych (RECIST 1.1.) / zgon.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena punktu końcowego prowadzona była przez zaślepioną, niezależną komisję centralną (ICR, <i>independent central review</i>)	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Dane analizowane zgodnie z planem analizy przed odślepieniem danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie ryzyko błędu		

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

Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 36.
Definicje punktów końcowych w badaniu RUBY [6, 7]

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji (PFS; ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty obrazowego potwierdzenia progresji choroby (PD) wg RECIST v.1.1. lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku PD wg RECIST v.1.1., cokolwiek nastąpi wcześniej.
Przeżycie wolne od ponownej progresji (PFS2; ang. <i>progression-free survival 2</i>)	Czas od daty randomizacji do daty potwierdzenia progresji choroby, w trakcie stosowania kolejnej względem badanej interwencji, terapii przeciwnowotworowej lub czasu do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek nastąpi wcześniej.
Przeżycie całkowite (OS; ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.
Obiektywna odpowiedź (ORR; ang. <i>objective response rate</i>)	Odsetek pacjentów, w przypadku których najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) stanowiła odpowiedź całkowitą (CR), lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1. w ocenie badacza.
Czas do odpowiedzi (DOR; ang. <i>duration of response</i>)	Czas od pierwszego udokumentowania CR lub PR do czasu pierwszego udokumentowania zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku PD zgodnie z RECIST v.1.1., cokolwiek nastąpi wcześniej.
Kontrola choroby (DCR; ang. <i>disease control rate</i>)	Definiuje się jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, PR lub SD jako BOR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie oceny badacza.
Progresja choroby (PD; ang. <i>progression of disease</i>)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy średnic ocenianych zmian chorobowych, gdzie punktem odniesienia była najmniejsza suma ocenianych zmian chorobowych raportowana w badaniu (w tym suma początkowa, jeśli była najmniejsza). Oprócz względnego wzrostu o 20% brano pod uwagę również bezwzględny wzrost o ≥ 5 mm. Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian również oceniano jako wystąpienie PD. Ocenę obrazową zmian chorobowych (z wykorzystaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) w okresie leczenia wykonywano co 6 tygodni (± 7 dni) od randomizacji do 25. tygodnia (cykl 8), a następnie co 9 tygodni (± 7 dni) do 52. tygodnia. Kolejne badania obrazowe wykonywano co 12 tygodni (± 7 dni) do czasu udokumentowania postępu choroby w badaniach obrazowych (w ocenie badacza zgodnie z RECIST v.1.1), a następnie przeprowadzano jedną dodatkową ocenę obrazową 4–6 tygodni później lub do czasu rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm.
Częściowa odpowiedź (PR; ang. <i>partial response</i>)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym.
Stabilna choroba (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów CR, PR lub PD.

Punkt końcowy	Definicja
Jakość życia	<p>Raportowana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 (<i>Core Quality of Life Questionnaire</i>) i EORTC QLQ-EN24 (<i>Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer</i>).</p> <p>EORTC QLQ-C30 to 30-elementowa skala oceniająca jakość życia u pacjentów z nowotworami. Kwestionariusz uwzględnia 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, role, dot. emocji, funkcji poznawczych i społecznych), 3 skale dot. objawów (zmęczenie, nudności/wymioty i ból) i skalę do oceny ogólnego stanu zdrowia/jakości życia. Kwestionariusz zawiera również 6 pojedynczych pytań odnoszących się do doświadczanych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Na każde pytanie odpowiada się w zakresie 4-stopniowej skali od braku objawów / problemów do bardzo duże objawy / problemy. Skala oceny ogólnego statusu zdrowia jest 7-stopniowa, od 1 (bardzo słabe) do 7 (doskonale).</p> <p>Minimalna istotna klinicznie zmiana (MCID) dla raka endometrium nie została określona. W raku jajnika MCID dla zmiany w obrębie grupy wynosi od 4 do 19 (dla poprawy) i -9 do -4 (dla pogorszenia), dla zmiany pomiędzy grupami 3-13 (dla poprawy) i -11 do -4 (dla pogorszenia). Ogólnie MCID dla większości skal wynosi od 4 do 10 pkt [32].</p> <p>QLQ-EN24 to moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dotyczący raka endometrium. Dla QLQ-EN24 wyższy wynik oznacza zwiększenie nasilenia objawów.</p>
Bezpieczeństwo	<p>Parametry bezpieczeństwa oceniane obejmowały: AE powstałe podczas leczenia, kliniczne wyniki badań laboratoryjnych (w tym hematologię, skład chemiczny surowicy, analizę moczu, krzepnięcie i czynność tarczycy), parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego ukierunkowane na objawy, wyniki ECOG stanu pacjenta, wyniki parametrów EKG i jednocześnie stosowane leki. Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), klinicznych parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych i badania fizykalnego. Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały ocenione przez badacza pod kątem intensywności zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> wersja 4.03 (CTCAE v4.03).</p>
Zdarzenie niepożądane (AE; ang. <i>adverse events</i>)	<p>Zdarzenie niepożądane to każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne u pacjenta, któremu podano produkt leczniczy, które niekoniecznie musi mieć związek przyczynowy z tym produktem. AE może zatem oznaczać dowolny niekorzystny i niezamierzony objaw (w tym nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych), objaw lub chorobę czasowo związaną ze stosowaniem badanego leczenia, niezależnie od tego, czy jest uważany za związany z badanym leczeniem. Działania niepożądane mogą obejmować wystąpienie nowej choroby i zaostrzenie istniejących wcześniej schorzeń. Zdarzenie niepożądane może obejmować niepożądany stan chorobowy występujący w dowolnym momencie po randomizacji i/lub przypisaniu leczenia, włączając okresy początkowe lub okresy wymywania, nawet jeśli nie podano żadnego badanego leku.</p>
Poważne zdarzenie niepożądane (SAE; ang. <i>serious adverse event</i>)	<p>Każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Powoduje śmierć, • Zagroza życiu (tzn. zdarzenie, w wyniku którego w chwili zdarzenia podmiot był zagrożony śmiercią; nie odnosi się do zdarzenia, które hipotetycznie mogłoby spowodować śmierć, gdyby było poważniejsze), • Wymaga hospitalizacji szpitalnej lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, • Powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/niesprawność, • Jest wadą wrodzoną/wadą wrodzoną, • Jest ważnym wydarzeniem medycznym. <p>Poważne zdarzenia niepożądane zbierano przez 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku lub do czasu rozpoczęcia przez pacjenta alternatywnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.</p>
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE; ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)	<p>Każde zdarzenie, które nie występowało przed rozpoczęciem leczenia badanym lub jakiegokolwiek zdarzenie już obecne, którego intensywność lub częstotliwość pogarsza się po ekspozycji na badany lek.</p>

Aneks E. Badania wykluczone z analizy

Tabela 37.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
1.	Hussain 2022	Populacja	Populacja niespełniająca kryteriów włączenia (rak jelita grubego)	<i>Dostarlimab: A breakthrough in the field of oncology. Ann Med Surg (Lond). 2022 Jul 5;80:104046. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104046. eCollection 2022 Aug.</i>
2.	Kok 2022	Populacja	Populacja niespełniająca kryteriów włączenia (II lub późniejsza linia leczenia)	<i>The impact of single agent PD-1 or PD-L1 inhibition on advanced endometrial cancers: meta-analysis ESMO Open. 2022;7:</i>
3.	EUCTR2021-002124-21-ES 2022	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	<i>Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY (GINECO-EN105b/ENGOT-en13 study) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=EUCTR2021-002124-21-ES. 2022;</i>
4.	Gomez-Raposo 2021	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego, DOS w monoterapii	<i>Immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021;161:</i>
5.	Hill 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	<i>Mismatch repair deficiency, next-generation sequencing-based microsatellite instability, and tumor mutational burden as predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitor effectiveness in frontline treatment of advanced stage endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2023 Apr 3;33(4):504-513. doi: 10.1136/ijgc-2022-004026.</i>
6.	Ingles Russo Garces 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja; brak DOS	<i>26P Demographics and survival outcomes in patients (pts) with advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC) in the English real-world (RW) setting ESMO open. 2023;8:</i>
7.	Maiorano 2022	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego, DOS w monoterapii	<i>How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. Front Oncol. 2022 Apr 14;12:844801. doi: 10.3389/fonc.2022.844801. eCollection 2022.</i>
8.	NCT05201547 2022	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	<i>Endometrial Cancer Patients MMR Deficient Comparing Chemotherapy vs Dostarlimab in First Line https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547. 2022;</i>
9.	Peng 2022	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego	<i>Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 Sep;101(9):941-951. doi: 10.1111/aogs.14412. Epub 2022 Jun 25.</i>
10.	Sanchez 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	<i>Dostarlimab in the treatment of recurrent endometrial cancer: real life experience. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2023;29:5-6</i>
11.	Yusof 2022	Interwencja	Analiza łączna dla terapeutyków PD-1/PD-1L (abstrakt konferencyjny dla przeglądu z meta-analizą)	<i>The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapy in endometrial cancer: a meta-analysis BMC Proceedings. 2022;16:</i>

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
12.	Dai 2022	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego, DOS w monoterapii	<i>PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review</i> Cancer Investigation. 2022;40:293-309
13.	Gabrail 2019	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	<i>IO Lite: Multipart, phase 1b, dose-finding study of the PD-1 inhibitor dostarlimab in combination with the PARP inhibitor niraparib ± bevacizumab (bev), or with platinum-based chemotherapy ± bev for advanced cancer</i> Journal of Clinical Oncology. 2019;37:
14.	Yap 2022	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	<i>IO Lite: Phase 1b trial of double/triplet combinations of dostarlimab with niraparib, carboplatin-paclitaxel, with or without bevacizumab in patients with advanced cancer</i> Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10:
15.	EUCTR2019-001576-11-FI 2019	Punkty końcowe	Raport EUCTR dla RUBY. Brak wyników	<i>A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancer</i> https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-FI . 2019;:
16.	Hanker 2020	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	<i>ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-RUBY: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)</i> Oncology research and treatment. 2020;43:122
17.	Mirza 2020	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	<i>ENGOT-EN6/NSGO-RUBY: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)</i> Journal of clinical oncology. 2020;38:
18.	Mirza 2020	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	<i>ENGOT-EN6/GOG-3031/nsgo-ruby: a phase 3, randomised, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)</i> International journal of gynecological cancer. 2020;30:A112
19.	Mirza 2021	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	<i>820TiP ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-CTU-RUBY part 2: a phase III, randomized, double-blind, study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel followed by dostarlimab + niraparib versus placebo (PBO) + carboplatin-paclitaxel followed by PBO in recurrent or advanced endometrial cancer (EC)</i> Annals of oncology. 2021;32:S770â€ S771
20.	Mirza 2023	Punkty końcowe	Abstrakt do publikacji głównej, brak dodatkowych punktów końcowych	<i>VP2-2023: dostarlimab+chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): a placebo (PBO)-controlled randomised phase III trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY)</i> Annals of oncology. 2023;34:500â€ 501
21.	Ali 2022	Metodyka	Praca poglądowa. Komentarz	<i>Jemperli (Dostarlimab-gxly): An unprecedented cancer trial</i> Annals of Medicine and Surgery. 2022;79:
22.	Babar 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Promise of dostarlimab in cancer therapy: Advancements and cross-talk considerations.</i> Drug Discov Today. 2023 Jun;28(6):103577. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103577. Epub 2023 Mar 31.
23.	Bruce 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>The Use of Targeted Agents in the Treatment of Gynecologic Cancers</i> Current Treatment Options in Oncology. 2022;23:15-28
24.	Cicala 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	<i>Dostarlimab: From preclinical investigation to drug approval and future directions.</i> Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19(1):2178220. doi: 10.1080/21645515.2023.2178220. Epub 2023 Feb 10.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
25.	Costa 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne, nie opisano metodologii przeglądu	<i>Dostarlimab: A Review.</i> <i>Biomolecules.</i> 2022 Jul 26;12(8):1031. doi: 10.3390/biom12081031.
26.	Eskander 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne, nie opisano metodologii przeglądu	<i>Immunotherapy as a treatment strategy in advanced stage and recurrent endometrial cancer: review of current phase III immunotherapy clinical trials</i> <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology.</i> 2021;13:
27.	Fontenot 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	<i>The current status of immunotherapy in the treatment of primary advanced and recurrent endometrial cancer.</i> <i>Curr Opin Obstet Gynecol.</i> 2023 Feb 1;35(1):34-42. doi: 10.1097/GCO.0000000000000839. Epub 2022 Dec 6.
28.	Green 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	<i>A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer.</i> <i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2020 Mar;40:1-7. doi: 10.1200/EDBK_280503.
29.	How 2020	Metodyka	Podręcznik, brak informacji o metodologii	<i>Immuno-oncology for Gynecologic Malignancies</i> <i>Advances in Experimental Medicine and Biology.</i> 2020;1244:149-182
30.	Katic 2023	Metodyka	Praca pogładowa	<i>NEWS IN MOLECULAR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER</i> <i>Libri Oncologici.</i> 2023;51:36-38
31.	Lima 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	<i>Immunotherapy and Systemic Therapy in Metastatic/Recurrent Endometrial and Cervical Cancers</i> <i>Clinical Oncology.</i> 2021;33:608-615
32.	Oaknin 2022	Metodyka	Wytyczne praktyki klinicznej	<i>Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up</i> <i>Annals of Oncology.</i> 2022;33:860-877
33.	Patel 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>The New Era Drug: Dostarlimab Having Effective Clinical Trial & Combination Clinical Therapies</i> <i>NeuroQuantology.</i> 2022;20:86-96
34.	Singh 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	<i>Dostarlimab as a Miracle Drug: Rising Hope against Cancer Treatment.</i> <i>Biosensors (Basel).</i> 2022 Aug 8;12(8):617. doi: 10.3390/bios12080617.
35.	Makker 2019	Metodyka	Wywiad z ekspertem	<i>Breaking new ground in the treatment of advanced endometrial cancer</i> <i>ONCOLOGY (United States).</i> 2019;33:239-242
36.	Shen 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Generation, secretion and degradation of cancer immunotherapy target PD-L1</i> <i>Cellular and Molecular Life Sciences.</i> 2022;79:
37.	Haddley 2019	-	Brak dostępu	<i>Anti-PD-1 monoclonal antibody Treatment of advanced solid tumors</i> <i>Drugs of the Future.</i> 2019;44:527-534
38.	Kasherman 2021	-	Brak dostępu	<i>Dostarlimab in the treatment of recurrent or primary advanced endometrial cancer.</i> <i>Future Oncol.</i> 2021 Mar;17(8):877-892. doi: 10.2217/fo-2020-0655. Epub 2020 Nov 30.
39.	Mutlu 2022	-	Brak dostępu	<i>Immune checkpoint inhibitors for recurrent endometrial cancer</i> <i>Expert Review of Anticancer Therapy.</i> 2022;22:249-258
40.	NA 2023	-	Brak dostępu	<i>Dostarlimab (Jemperli) for Endometrial Cancer</i> <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics.</i> 2023;2023:64-65
41.	NA 2023	-	Brak dostępu	<i>Dostarlimab (Jemperli) for endometrial cancer.</i> <i>Med Lett Drugs Ther.</i> 2023 Apr 3;65(1673):e64-e65. doi: 10.58347/tml.2023.1673h.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
42.	Rubio-Perez 2021	-	Brak dostępu	<i>Dostarlimab for the treatment of endometrium cancer and other solid tumors. Drugs Today (Barc). 2021 Mar;57(3):187-197. doi: 10.1358/dot.2021.57.3.3233363.</i>

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 38.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / komparator	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT05201547 / Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chemotherapy vs Dostarlimab in First Line (DOMENICA)	RCT (rekrutacja)	Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie gruczolakorakiem endometrium z nawracającą lub zaawansowaną chorobą	260	DOS / CAR / PAC	15.04.2022 / 10.2029 r. (ARCAGY/ GINECO GROUP)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
-	-	-	-	-	-
Data przeszukania: 05.03.2024 r.					

Aneks G. Formularze stosowane w analizie

G.1. Kwestionariusze wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 39.
Kwestionariusz QLQ-C30 [33]

Pytania	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
Czy ma Pani kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności, np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
Czy <u>długi</u> spacer Panią męczy?	1	2	3	4
Czy <u>krótki</u> spacer poza domem sprawia Pani trudności?	1	2	3	4
Czy musi Pani leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
Czy potrzebuje Pani pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4
W ciągu ostatniego tygodnia:				
Czy była Pani ograniczona w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	1	2	3	4
Czy była Pani ograniczona w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
Odczuwała Pani duszności?	1	2	3	4
Miała Pani bóle?	1	2	3	4
Potrzebowała Pani odpoczynku?	1	2	3	4
Miała Pani trudności ze snem?	1	2	3	4
Odczuwała Pani osłabienie?	1	2	3	4
Odczuwała Pani brak apetytu?	1	2	3	4
Odczuwała Pani nudności?	1	2	3	4
Wymiotowała Pani?	1	2	3	4
Miewała Pani zaparcia?	1	2	3	4
Miewała Pani biegunkę?	1	2	3	4
Była Pani zmęczona?	1	2	3	4
Ból przeszkadzał Pani w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
Miała Pani trudności w skupianiu się np. przy czytaniu gazety lub oglądaniu telewizji?	1	2	3	4
Czuła się Pani spięta?	1	2	3	4
Martwiła się Pani?	1	2	3	4
Czuła się Pani rozdrażniona?	1	2	3	4
Czuła się Pani przygnębiona?	1	2	3	4

Pytania	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo			
Miała Pani trudności w zapamiętywaniu?	1	2	3	4			
Stan Pani zdrowia lub leczenie zakłócały Pani życie <u>rodzinne</u> ?	1	2	3	4			
Stan Pani zdrowia lub leczenie przeszkadzały w Pani życiu <u>towarzyskim</u> ?	1	2	3	4			
Stan Pani zdrowia lub leczenie powodowały kłopoty finansowe?	1	2	3	4			
Przy następujących pytaniach należy zakreślić odpowiednią cyfrę, która najbardziej Pani dotyczy, gdzie 1 oznacza "bardzo zły" a 7 oznacza "doskonały"							
Jak ocenia Pani ogólny <u>stan swojego zdrowia</u> w ubiegłym tygodniu?	1	2	3	4	5	6	7
Jak ocenia Pani ogólną <u>jakość swojego życia</u> w ubiegłym tygodniu?	1	2	3	4	5	6	7

Tabela 40.
Kwestionariusz QLQ-EN24 [34]

Pytania	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
W ciągu ostatniego tygodnia:				
Czy miała Pani obrzęk w jednej lub obu nogach?	1	2	3	4
Czy odczuwała Pani ciężkość w jednej lub obu nogach?	1	2	3	4
Czy miała Pani ból w dolnej części pleców i/lub w miednicy?	1	2	3	4
Czy gdy poczuła Pani potrzebę oddania moczu, musiała się Pani spieszyć, żeby zdążyć do toalety?	1	2	3	4
Czy często oddawała Pani mocz?	1	2	3	4
Czy miała Pani problem z nietrzymaniem moczu?	1	2	3	4
Czy odczuwała Pani ból lub pieczenie podczas oddawania moczu?	1	2	3	4
Czy gdy poczuła Pani potrzebę wypróżnienia, musiała się Pani spieszyć, żeby zdążyć do toalety?	1	2	3	4
Czy miała Pani problem z nietrzymaniem stolca?	1	2	3	4
Czy miała Pani problem z oddawaniem gazów?	1	2	3	4
Czy miała Pani skurcze w jamie brzusznej?	1	2	3	4
Czy miała Pani uczucie wzdęcia w jamie brzusznej?	1	2	3	4
Czy odczuwała Pani mrowienie lub drętwienie w rękach lub stopach?	1	2	3	4
Czy odczuwała Pani bóle lub dolegliwości w mięśniach lub stawach?	1	2	3	4
Czy wypadły Pani włosy?	1	2	3	4
Czy jedzenie i picie miało inny smak niż zwykle?	1	2	3	4
Czy czuła się Pani fizycznie mniej atrakcyjna z powodu swojej choroby lub leczenia?	1	2	3	4
Czy czuła się Pani mniej kobieca z powodu swojej choroby lub leczenia?	1	2	3	4
W ciągu ostatnich 4 tygodni:				
W jakim stopniu interesowała się Pani seksem?	1	2	3	4
W jakim stopniu była Pani aktywna seksualnie?	1	2	3	4

Pytania	Wcale	Trochę	Znacznie	Bardzo
Odpowiedz na poniższe pytania tylko, jeśli byłaś aktywna seksualnie w ciągu ostatnich 4 tygodni:				
Czy podczas aktywności seksualnej odczuwała Pani suchość pochwy?	1	2	3	4
Czy odczuwała Pani, że Pani pochwa jest krótka i/lub ciasna?	1	2	3	4
Czy odczuwała Pani ból podczas stosunku lub innej aktywności seksualnej?	1	2	3	4
Czy aktywność seksualna sprawiała Pani przyjemność?	1	2	3	4

G.2. Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych (RoB2)

Tabela 41.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich randomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	<u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

G.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR II

Tabela 42.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria..., a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: Spełnienie wszystkich kryteriów dla „częściowego tak”, a dodatkowo w przeglądzie powinna znaleźć się informacja, iż protokół przeglądu został zarejestrowany i powinien on zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>Dla odpowiedzi „tak” przegląd musi spełniać JEDNO z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 miesięcy przed publikacją przeglądu 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</p> <p><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</p> <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <p><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</p> <p><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</p> <p><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</p> <p><input type="checkbox"/> opisano założenia dla danego badania</p> <p><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>	
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p>	
<p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></p> <p><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</p> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</p> <p><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</p>
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></p> <p><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p> <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <p><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></p> <p><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</p>
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p>	
<p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Meta-analiza nie została przeprowadzona</p>
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p>	
<p>„Tak” jeśli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Pytanie	Odpowiedź
odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (ang. *Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (ang. *Randomized Controlled Trials*)

G.4. Formularze do ekstrakcji

Tabela 43.
Formularz ekstrakcji punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			HR/RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p