

Analiza Kliniczna

IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego
raka endometrium

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 30 października 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	18
1 Cel opracowania.....	19
2 Metodyka	19
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	19
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	20
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	20
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	21
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	24
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	24
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	24
2.2 Ocena bezpieczeństwa	25
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	25
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	25
2.5 Analiza statystyczna	25
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	27
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	32
5 Durwalumab + CP + leczenie podtrzymujące (DUR +/-OLA) vs dwulekowa chemioterapia standardowa oparta na platynach (CP) – badanie z randomizacją DUO-E.....	34
5.1 Opis metodyki włączonych badań	34
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	39
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	39
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	44
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	49
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	53
5.4 Skuteczność kliniczna.....	55
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	56
5.4.1.1 Analiza w podgrupach populacji dMMR	58

5.4.1.2	Analiza w podgrupach populacji pMMR	62
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	66
5.4.2.1	Analiza w podgrupach populacji dMMR	68
5.4.2.2	Analiza w podgrupach populacji pMMR	70
5.4.3	Odpowiedź na leczenie	72
5.4.3.1	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	72
5.4.3.2	Czas do uzyskania odpowiedzi i czas jej trwania.....	73
5.4.4	Czas do zakończenia leczenia (TDT)	75
5.4.1	Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST).....	76
5.4.2	Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2).....	79
5.4.3	Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST).....	81
5.5	Jakość życia	83
5.5.1	Kwestionariusz QLQ-C30	83
5.5.2	Kwestionariusz QLQ-EN24.....	84
5.6	Bezpieczeństwo	85
5.6.1	Podsumowanie czasu leczenia/liczby stosowanych cykli chemioterapii	86
5.6.2	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych	87
5.6.2.1	Porównanie DUR+CP vs CP	87
5.6.2.1.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	87
5.6.2.1.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	88
5.6.2.2	Porównanie DUR+OLA+CP vs CP.....	89
5.6.2.2.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	89
5.6.2.2.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	91
5.6.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane	92
5.6.3.1	Porównanie DUR+CP vs CP	92
5.6.3.1.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	92
5.6.3.1.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	94
5.6.3.2	Porównanie DUR+OLA+CP vs CP.....	95
5.6.3.2.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	95
5.6.3.2.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	96
5.6.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia	97
5.6.4.1	Porównanie DUR+CP vs CP	97

5.6.4.1.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	97
5.6.4.1.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	98
5.6.4.2	Porównanie DUR+OLA+CP vs CP	99
5.6.4.2.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	99
5.6.4.2.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	99
5.6.5	Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem	100
5.6.5.1	Porównanie DUR+CP vs CP	100
5.6.5.1.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	100
5.6.5.1.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	101
5.6.5.2	Porównanie DUR+OLA+CP vs CP	101
5.6.5.2.1	Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji	101
5.6.5.2.2	Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (<i>maintenance</i>)	102
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	103
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	110
8	Badania w toku	116
9	Wyniki	118
10	Dyskusja	125
11	Ograniczenia	131
12	Wnioski końcowe	133
13	Załączniki	134
13.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	134
13.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	136
13.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	136
13.2.2	Skala Jadad	141
13.2.3	Skala AMSTAR 2	141
13.2.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30	148
13.2.5	Kwestionariusz EORTC QLQ-EN24	149
13.1	Pełna ocena opracowań wtórnych według AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	150
13.2	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	152
13.3	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni	152

13.4	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	153
13.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	153
13.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	154
13.7	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	155
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	163
	Spis Tabel.....	164
	Spis Wykresów.....	168
	Piśmiennictwo	169

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
bd.	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CNhigh	Nowotwory z wysoką zmiennością liczby kopii genów (z ang. <i>Copy Number High</i>) (syn. p53mut/p53abn)
CNlow	Nowotwory z małą zmiennością liczby kopii genów (z ang. <i>Copy Number Low</i>) (syn. NSMP/ p53 non-mut / p53wt)
CP	Chemioterapia dwulekowa karboplatyna + paklitaksel
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Complete Response</i>)
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Deficient Mismatch Repair</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
DUR	Durwalumab
DUR+CP	Durwalumab + karboplatyna + paklitaksel stosowane w I linii leczenia, z następującym po nich leczeniem podtrzymującym durwalumabem w monoterapii
DUR+OLA+CP	Durwalumab + karboplatyna + paklitaksel stosowane w I linii leczenia, z następującym po nich leczeniem podtrzymującym durwalumabem stosowanym w skojarzeniu z olaparybem
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EC	Rak endometrium (z ang. <i>Endometrial Cancer</i>)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MMR	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (z ang. <i>Mismatch Repair</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)

MSS	Mikrosatelitarnie stabilny (z ang. Microsatellite Stable)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie lub ogólna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Objective Response Rate</i> lub <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PD-1	Receptor śmierci programowanej 1 (z ang. <i>Programmed Death Receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 1</i>)
PD-L2	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 2 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 2</i>)
per	Percentyl
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych zasad (z ang. <i>MMR Proficient</i>)
POLE	Nowotwory z mutacją w obrębie genu POLE (syn. POLE EDM/ POLE mut)
PR	Receptor progesteronowy (z ang. <i>Progesteron Receptor</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)

RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego durwalumabu (IMFINZI) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem (LYMPARZA) w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku,

środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny durwalumabu w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii durwalumabem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek 18 lat i powyżej
 - potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego
 - niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.
 - potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem:
 - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. *microsatellite*

- instabilityhigh, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,
- w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite stable; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza
 - stan sprawności 0-2 według skali ECOG
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST
 - wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne
 - **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** durwalumab [DUR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem [CP] stosowany zgodnie z aktualną ChPL IMFINZI, po którym następuje leczenie podtrzymujące:
 - durwalumabem w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) [grupa DUR+ CP]
 - durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem [OLA] w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) [grupa DUR+OLA+CP]
 - **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** chemioterapia standardowa – skojarzenie karboplatyna + paklitaksel [CP]
 - **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - przeżycie całkowite (OS)
 - przeżycie bez progresji (PFS)
 - odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, StD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do zastosowania kolejnej terapii lub zgonu (TFST, TSST)
 - jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem
 - bezpieczeństwo
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

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

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

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne: *Bartoletti 2024*, *Kim 2024*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej, wskazując na istotnie wyższą skuteczność leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dodanymi do standardowej chemioterapii względem wyłącznie chemioterapii w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji choroby w I linii leczenia u pacjentek z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym zaawansowanym rakiem endometrium, przy czym korzystny efekt terapii jest wyraźniejszy wśród chorych z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów.

Durwalumab + CP + leczenie podtrzymujące (DUR +/-OLA) vs dwulekowa chemioterapia standardowa oparta na platynach (CP) – badanie z randomizacją DUO-E

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie oceniające durwalumab u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w I linii leczenia choroby zaawansowanej – badanie *DUO-E*, opisane w publikacji *Westin 2024* oraz w 4 doniesieniach konferencyjnych: *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* oraz *Van Nieuwenhuysen 2024a*, uwzględniono również dokument *EPAR 2024*. Badanie *DUO-E* było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniem fazy III, przeprowadzonym w 22 krajach.

Badanie było stosunkowo dużą próbą kliniczną, obejmującą 718 pacjentek, przydzielonych do

trzech grup leczenia: ramienia oceniającego chemioterapię (karboplatyna + paklitaksel) stosowaną z durwalumabem, a następnie terapię podtrzymującą durwalumabem skojarzonym z olaparybem (DUR+OLA+CP, N = 238), ramienia w którym oceniano chemioterapię skojarzoną z durwalumabem, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem (DUR+CP, N = 235), oraz ramienia w ramach którego pacjentki otrzymywały jedynie chemioterapię (CP, N = 236). Charakterystyka wyjściowa pacjentek była generalnie dobrze zbalansowana między ramionami badania, co wskazuje na prawidłowe przeprowadzenie randomizacji. Mediana wieku pacjentek w populacji ITT wynosiła około 63-64 lata we wszystkich trzech ramionach badania, z zakresem od 22 do 86 lat. Większość pacjentek (77-85%) miała chorobę mierzalną wyjściowo.

Okolo 80% pacjentek w populacji ITT charakteryzowało się brakiem deficytu MMR (mechanizmu naprawy niedopasowanych par zasad DNA, populacja określana jako pMMR), a 20% miało status dMMR (obecność deficytu mechanizmu naprawczego DNA). Ogółem uwzględniono 191/239 (79,9%) pacjentek w statusie pMMR w grupie DUR+OLA+CP, 192/238 (80,7%) w grupie DUR+CP oraz 192/241 (79,7%) w grupie CP, natomiast pacjentek w statusie dMMR było 48/239 (20,1%) w grupie DUR+OLA+CP, 46/238 (19,3%) w grupie DUR+CP oraz 49/241 (20,3%) w grupie CP. Z uwagi na fakt, że obecnie schemat leczenia podtrzymującego durwalumabem zalecany jest wśród pacjentek z dMMR, natomiast schemat leczenia podtrzymującego durwalumabem oraz olaparybem u pacjentek z pMMR (i takie populacje wskazane są we wnioskowanym programie lekowym), w ramach niniejszej analizy raportowano głównie wyniki oceny porównania DUR+CP vs CP w populacji dMMR oraz DUR+OLA+CP vs CP w populacji pMMR. W badaniu *DUO-E* raportowano wyniki

osobno dla tych podgrup – analiza ta była wstępnie zaplanowana w protokole badania, natomiast status MMR był jednym z czynników stratyfikacji stosowanych w badaniu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W momencie analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 (zakres: 0,0-29,1) miesięcy w grupie durwalumabu, 15,4 (zakres: 0,0-31,7) miesięcy w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 (zakres: 0,0-31,6) w grupie kontrolnej chemioterapii.

Wśród populacji pacjentek z dMMR, schemat DUR+CP zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii: **HR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,80)**. Mediana PFS w grupie DUR+CP nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 7,0 (95% CI: 6,7; 14,8) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 67,9% (95% CI: 51,1%; 80,0%) w grupie durwalumabu, oraz jedynie 31,7% (95% CI: 16,7%; 47,9%) w grupie kontrolnej.

Pacjentki z pMMR uzyskiwały istotną korzyść z zastosowania schematu DUR+OLA+CP, w porównaniu do stosowania samej chemioterapii – schemat ten znamienne zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu, **HR = 0,57 (95% CI: 0,44; 0,73)**, a mediana PFS była dłuższa wśród pacjentek otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią o około 5 miesięcy w porównaniu z samą chemioterapią: 15,0 (95% CI: 12,4; 18,0) vs 9,7 (95% CI: 9,2; 10,1) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 42,0% (95% CI: 34,1%; 49,6%) w DUR+OLA+CP vs 20,0% (95% CI: 14,1%; 26,7%) w kontroli.

Przeżycie całkowite (OS). Analiza interim przeżycia całkowitego w ramach badania *DUO-E* została przeprowadzona w momencie wykonania głównej analizy PFS – dane w momencie tej analizy nie były dojrzałe, ogółem do momentu odcięcia danych odnotowano jedynie 199 (28%) zgonów w całej analizowanej populacji. W przypadku pacjentów poddanych ocenie OS w ramach tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 (zakres: 2,1-33,0) miesięcy w grupie DUR+CP, 18,7 (zakres: 1,1-33,4) miesięcy w grupie DUR+OLA+CP, oraz 18,6 (zakres: 0,5-32,9).

W populacji pacjentek z dMMR, w której porównano terapię durwalumabem skojarzonym z chemioterapią z samą chemioterapią, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu durwalumabu: **HR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,79)**. Mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 23,7 (95% CI: 16,9; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 86,1% w DUR+CP oraz 65,8% w CP.

Wśród pacjentek z pMMR, otrzymujących schemat durwalumabu skojarzonego z olaparybem (dodanych do chemioterapii) lub chemioterapię różnice między interwencjami nie przekroczyły znamienności statystycznej, choć wynik znajduje się na granicy: **HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00)**. Mediana przeżycia w grupie ocenianej interwencji nie została osiągnięta, natomiast w grupie chemioterapii wynosiła 25,9 (95% CI: 25,1; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 76,9% w DUR+CP+OLA oraz 69,9% w CP.

Odpowiedź na leczenie. Wśród pacjentek z populacji dMMR, obserwowano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu

schematu z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii: iloraz szans uzyskania ORR wynosił **3,68 (95% CI: 1,51; 9,39)** i był statystycznie.

W przypadku populacji pMMR, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do samej CP: OR = 1,10 (95% CI: 0,69; 1,74).

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w analizowanych grupach, niezależnie od rozpatrywanej populacji i jego mediana wynosiła 2,1 miesiąca.

Wśród pacjentek z populacji dMMR w grupie DUR+CP mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej (CP) wynosiła 10,5 (IQR: 4,5; NO) miesięcy.

Z kolei, u pacjentek z populacji pMMR, otrzymujących zalecanych dla nich schemat DUR+OLA+CP, mediana czasu trwania odpowiedzi została osiągnięta i wynosiła 18,7 (IQR: 8,0; NO) miesięcy i była dłuższa niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, która wynosiła 7,6 (IQR: 5,1; 13,1) miesięcy.

Czas do zakończenia leczenia (TDT). W populacji pacjentek z dMMR obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu po zastosowaniu schematu DUR+CP, w porównaniu z samą chemioterapią: **HR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,79)**. Ogółem, zakończenie leczenia odnotowano u 22 (47,8%) pacjentek z grupy DUR+CP oraz u 37 (75,5%) pacjentek z grupy kontrolnej, natomiast mediany czasu do zakończenia leczenia wyniosły w tych grupach odpowiednio 21,2 (95% CI: 9,3; NO) miesięcy oraz 6,7 (95% CI: 5,1; 7,9) miesięcy

Podobnie, w populacji pacjentek z pMMR ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe wśród pacjentek stosujących schemat leczenia DUR+OLA+CP, w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie chemioterapię: **HR = 0,54 (95% CI: 0,43; 0,69)**. Ogółem, zdarzenia zakończenia leczenia odnotowano u 117 (61,3%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, oraz u 161 (83,9%) chorych z grupy kontrolnej. Mediana czasu do zakończenia leczenia wynosiła 13,4 (95% CI: 10,6; 15,6) miesięcy w grupie interwencji, oraz 9,3 (95% CI: 8,0; 9,9) miesięcy w grupie kontrolnej.

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST). W populacji dMMR odnotowano 16 (34,8%) rozpatrywanych zdarzeń (wprowadzenie pierwszej z kolejnych terapii) w grupie otrzymującej schemat z durwalumabem (DUR+CP vs CP), w porównaniu do 28 (57,1%) zdarzeń w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (CP). Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej z kolejnych terapii nie została osiągnięta w grupie DUR+CP, natomiast w grupie CP wynosiła 8,8 (95% CI: 7,4; NO) miesięcy. Durwalumab dodany do chemioterapii, w porównaniu do samej chemioterapii skutkowało istotnym zmniejszeniem ryzyka konieczności wprowadzenia kolejnej terapii: **HR = 0,44 (95% CI: 0,23; 0,82)**.

Wśród pacjentek z populacji pMMR również obserwowano zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej linii leczenia. Konieczność wprowadzenia kolejnej terapii dotyczyła 94 (49,2%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, w grupie kontrolnej było to 132 (68,8%) pacjentek. Mediana TFST została osiągnięta w obu grupach, ale była wyraźnie dłuższa u pacjentek otrzymujących oprócz chemioterapii również durwalumab oraz olaparyb: 19,1 (95% CI: 15,7; 24,9) vs 11,7 (95% CI: 10,4; 13,1). Ogółem, schemat DUR+OLA+CP w porównaniu z samą terapią CP istotnie zmniejszał ryzyko konieczności

rozpoczęcia kolejnej terapii: **HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73)**.

Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2). Wśród pacjentek z populacji dMMR odnotowano zdarzenie progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia u 10 (21,7%) pacjentek z grupy DUR+CP oraz 20 (40,8%) pacjentek z grupy CP, przy czym mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 15,2 (95% CI: 11,1; NO) miesięcy. Stosowanie durwalumabu skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu po kolejnej linii leczenia – hazard względny wyniósł **0,32 (95% CI: 0,14; 0,68)**.

Podobnie, pacjentki z populacji pMMR, otrzymujące durwalumab w skojarzeniu z olaparybem oraz chemioterapią, miały istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia, w porównaniu z samą chemioterapią: **HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,95)**. Mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 19,5 (95% CI: 17,4; 23,5) miesięcy; oceniane zdarzenia wystąpiły odpowiednio u 58 (30,4%) oraz 76 (39,6%) pacjentek.

Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST). Terapia skojarzona durwalumabu i chemioterapii, stosowana u pacjentek z dMMR, istotnie zmniejszała ryzyko konieczności zastosowania jeszcze jednej linii leczenia, po leczeniu stosowanym jako kolejne po badaniu *DUO-E* w porównaniu z samą chemioterapią: **HR = 0,34 (95% CI: 0,15; 0,73)**. Mediana TSST nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 16,9 (95% CI: 15,2; NO) miesięcy.

Podobnie, wśród pacjentek z pMMR odnotowano istotną statystycznie korzyść z zastosowania zalecanego dla nich schematu DUR+OLA+CP

zamiast samej chemioterapii – **HR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,97)**. Mediana TSST nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 25,1 (95% CI: 22,5; NO) miesięcy.

Jakość życia. Ogółem, w porównaniu schematów DUR+OLA+CP oraz CP obserwowano pogorszenie jakości życia (wg kwestionariusza QLQ-C30) w obu grupach, ale było ono niewielkie i nie osiągało istotności klinicznej. Do tego, pogorszenie jakości życia było liczbowo niższe w grupie otrzymującej schemat DUR+OLA+CP, ale różnice względem grupy CP nie osiągnęły istotności statystycznej: MD = 2,96 (95% CI: -13,08; 19,00), $p = 0,7176$ dla ogólnego wyniku. Podobne wyniki odnotowano dla porównania DUR+CP vs CP, przy czym różnica w zmianie ogólnego wyniku QLQ-C30 wynosiła 1,87 (95% CI: -14,71; 18,45) i nie była znamienna statystycznie ($p = 0,8251$).

Zmiany wyników oceny poszczególnych objawów ocenianych kwestionariuszem QLQ-EN24 (ból pleców/miednicy, objawy układu pokarmowego, objawy urologiczne) były małe, częściej obserwowano poprawę (ujemna zmiana), a różnice pomiędzy ocenianymi grupami interwencji a grupą CP nie były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentek poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przepisanej chemioterapii – wyników nie raportowano w podziale na podgrupy wyróżnione względem statusu MMR.

Ogółem, wprowadzenie durwalumabu do schematu leczenia nie zwiększało istotnie zdarzeń niepożądanych w większości rozpatrywanych

kategori, w porównaniu z samą chemioterapią – zarówno ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i ryzyko ciężkich AEs czy zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było podobne w obu analizowanych grupach. Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych było około 4-krotnie wyższe w grupie DUR+CP w porównaniu z CP, i różnice te były istotne statystycznie: RR = 4,14 (95% CI: 2,47; 6,94), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Również, w całym okresie obserwacji, obserwowano istotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR = 2,81 (95% CI: 1,03; 7,68), $p = 0,0438$, NNH = 27 (95% CI: 14; 336). Rozpatrując jedynie fazę leczenia podtrzymującego, obserwowano podobne bezpieczeństwo u pacjentek w ramieniu DUR+CP, co u pacjentek w ramieniu CP. Jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano dla ryzyka wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych, które występowały około 4-krotnie częściej w ramieniu DUR+CP: RR = 4,16 (95% CI: 1,76; 9,82), $p = 0,0012$, NNH = 9 (95% CI: 6; 19).

W przypadku porównania ramienia DUR+OLA+CP z CP, obserwowano więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, niż w porównaniu ramion DUR+CP vs CP. Ogółem częstość zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami, podobnie jak częstość występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia AEs w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, autoimmunologicznych AEs, oraz ogólnie AEs prowadzących do wstrzymania/opóźnienia leczenia. Prawdopodobnie zdarzenia niepożądane związane z olaparybem prowadziły do tych obserwacji – obserwowano niemal 4-krotne zwiększenie zdarzeń

niepożądanych specjalnego zainteresowania dla olaparybu względem leczenia kontrolnego, RR = 3,47 (95% CI: 1,16; 10,39), $p = 0,0261$, NNH = 24 (95% CI: 14; 130), również częściej obserwowano AEs prowadzące do przerwania olaparybu: RR = 4,16 (95% CI: 1,60; 10,86), $p = 0,0035$, NNH = 15 (95% CI: 10; 38). Szczególnie duże różnice obserwowano w przypadku zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo – ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było niemal 13-krotnie wyższe w ramieniu DUR+OLA+CP w porównaniu z ramieniem CP, RR = 12,89 (95% CI: 5,29; 31,44), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 6). W fazie leczenia podtrzymującego odnotowano w większości rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych zwiększenie ryzyka ich wystąpienia – jedynie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego znaczenia dla olaparybu, ryzyko zdarzeń prowadzących do przerwania chemioterapii oraz ryzyko zdarzeń prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. W szczególności, w ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano prawie dwukrotne zwiększenie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych: RR = 1,95 (95% CI: 1,18; 3,21), $p = 0,0092$, NNH = 10 (95% CI: 6; 33), natomiast największy wzrost ryzyka obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR = 13,86 (95% CI: 5,16; 37,28), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 5).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ogółem najczęściej obserwowano niedokrwistość, nudności, zmęczenie lub astenię oraz łysienie, natomiast w fazie leczenia podtrzymującego najczęściej obserwowanymi poszczególnymi AEs były nudności, niedokrwistość oraz zmęczenie/astenia. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niski stopień nasilenia i w większości przypadków były

kontrolowane za pomocą modyfikacji stosowanego dawkowania.

Wnioski

Durwalumab, inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych, w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, po której następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii (dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z inhibitorem PARP – olaparybem (pMMR) wykazuje istotnie wyższą skuteczność kliniczną względem samej chemioterapii, będącej obecnie standardem leczenia. W wiarygodnym badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem potwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby oraz czasu do następnej i kolejnych linii leczenia, a w większej liczbowo populacji pMMR także przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz nie pogorszonej jakości życia.

Refundacja durwalumabu oraz w leczeniu podtrzymującym olaparybu w części populacji stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z nowo rozpoznanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium wynikające z braku dostępności do nowych bardziej skutecznych niż klasyczna chemioterapia form leczenia, umożliwiających uzyskanie jak najdłuższego przeżycia bez progresji na wczesnych etapach leczenia przeciwnowotworowego.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego durwalumabu (IMFINZI) w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii w raku z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem (LYMPARZA) w raku bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR).

2 Metodyka

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

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

() w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza () do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 21 października 2024 r.):

- American Society of Clinical Oncology (ASCO): lata 2019-2024;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): lata 2010-2024;
- Society of Gynecologic Oncologists (SGO): lata 2012-2024;
- European Society of Gynecologic Oncologists (ESGO): lata 2011-2024;

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w

tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

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

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

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

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 października 2024 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

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

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	▪ wiek 18 lat i powyżej ▪ potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego ▪ niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następne z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii. ▪ potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zvalidowanym testem: ○ w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instabilityhigh, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego, ○ w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair proficient, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite stable; bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza ▪ stan sprawności 0-2 według skali ECOG	▪ rak endometrium o typie histologicznym mięsaka endometrialnego ▪ stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego choroby w stadium zaawansowanym/przerzutowym (z wyjątkiem wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowe stosowanego jako leczenie uzupełniające w przypadku kwalifikacji chorych na nawrotowego raka endometrium) ▪ stan sprawności >2 według skali ECOG ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na status badania genetycznego przy wyborze leczenia podtrzymującego pod warunkiem prezentacji wyników w docelowych podgrupach

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST - wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	- durwalumab [DUR] w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem [CP] stosowany zgodnie z aktualną ChPL IMFINZI, po którym następuje leczenie podtrzymujące: - durwalumabem w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) [grupa DUR+CP] - durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem [OLA] w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) [grupa DUR+OLA+CP]	durwalumab stosowany niezgodnie z aktualnymi zapisami ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	chemioterapia standardowa – skojarzenie karboplatyna + paklitaksel [CP]	komparator inny niż określony
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność: - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie bez progresji (PFS) - odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, StD), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do zastosowania kolejnej terapii lub zgonu (TFST, TSST) - jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) – nasilenie objawów, inne dolegliwości związane z chorobą i jej leczeniem - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania przedkliniczne i na zdrowych ochotnikach - badania in vitro, badania na zwierzętach, - analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowego artykułu (nie włączano doniesień konferencyjnych dotyczących badań nieposiadających publikacji pełnotekstowych)

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa durwalumabu z następowym leczeniem podtrzymującym w docelowej populacji chorych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne

testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

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

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 21 października 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 10 w Pubmed, 345 w Embase i 33 w Cochrane (łącznie 388, w tym 29 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 267 opracowań wtórnych, spośród których 5 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo durwalumabu danego do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu w populacji dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w I linii leczenia choroby zaawansowanej. W leczeniu podtrzymującym, wśród chorych z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) poszukiwaną interwencją był durwalumab w monoterapii, a wśród chorych bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSS) – durwalumab w skojarzeniu z olaparybem.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Bartoletti 2024* i *Kim 2024*.

Przeglądy *Bartoletti 2024* i *Kim 2024* miały na celu ocenę skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dodanych do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a następnie stosowanych jako leczenie podtrzymujące w ramach pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, na podstawie badań z randomizacją. W wymienionych przeglądach uwzględniono odpowiednio pięć i cztery próby, oceniające przeciwciała anty-PD-1 (dostarlimab, pembrolizumab) lub anty-PD-L1 (awelumab [wyłącznie: *Bartoletti 2024*], durwalumab, atezolizumab) w poszukiwanej populacji. Do obu opracowań włączono jedno badanie, w którym ocenianą interwencją był durwalumab – próbę *DUO-E*, którą uwzględniono we własnej analizie klinicznej i opisano w kolejnych rozdziałach.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły zatem trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Bartoletti 2024</i>	+	+/-	-	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Kim 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem jednego krytycznego ograniczenia, przegląd systematyczny z metaanalizą *Kim 2024* otrzymał niską ocenę wiarygodności. Z kolei, w przeglądzie z metaanalizą *Bartoletti 2024* stwierdzono więcej niż jedno krytyczne ograniczenie i przegląd ten oceniono jako opracowanie o krytycznie niskiej wiarygodności.

Jak wspomniano powyżej, przeglądy *Bartoletti 2024* i *Kim 2024* miały na celu ocenę skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych dodanych do chemioterapii opartej na pochodnych platyny z następowym leczeniem podtrzymującym ICIs u chorych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. W ramach analizy skuteczności, zaplanowano ocenę następujących punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji choroby (*Bartoletti 2024*, *Kim 2024*) i/lub przeżycie całkowite (*Kim 2024*). Oprócz analiz przeprowadzonych dla całej ocenianej populacji, zaplanowano wykonanie analiz w podgrupach wyróżnionych pod względem zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR vs pMMR) oraz w innych wybranych podgrupach. W przeprowadzonych analizach autorzy wykorzystali wyniki włączonych badań, oceniających przeciwciała anty-PD-1 (dostarlimab, pembrolizumab) lub anty-PD-L1 (awelumab, durwalumab, atezolizumab). Należy zaznaczyć, że w metaanalizach oceniano zbiorczo całą klasę inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, wyodrębniono także wyniki dla dwóch grup leków różniących się mechanizmem działania: przeciwciała anty-PD-1 oraz anty-PD-L1, jednak we wnioskowaniu oraz w obliczeniach nie skupiono się na ocenie durwalumabu jako odrębnej interwencji. W związku z tym, informacje istotne dla analizy własnej stanowiły wyłącznie przytoczone przez autorów dane źródłowe z jedyne badania oceniającego durwalumab – *DUO-E*.

Ogółem, na podstawie przeprowadzonych analiz, autorzy opisywanych przeglądów wnioskowali, że leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dodanymi do standardowej chemioterapii

wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem endometrium, a korzystny efekt terapii jest wyraźniejszy wśród chorych z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (*Bartoletti 2024, Kim 2024*). U pacjentek z dMMR poprawę wyników leczenia obserwuje się po dołączeniu do schematu terapii przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1, a u chorych bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) korzystny efekt terapii jest ograniczony do zastosowania przeciwciał anty-PD-1 (*Bartoletti 2024*).

Należy zaznaczyć, że na podstawie publikacji *Bartoletti 2024* i *Kim 2024* niemożliwa jest ocena skuteczności terapii wnioskowanej dla populacji pMMR, tj. durwalumabu dodanego do chemioterapii z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem w skojarzeniu z olaparybem – autorzy wymienionych przeglądów nie zaplanowali oceny takiej interwencji i nie ekstrahowali odpowiednich danych źródłowych z badania *DUO-E*.

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

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie durwalumabu dodanego do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki#	Wnioski
Bartoletti 2024 Celem przeglądu jest ocena wpływu dodania przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 do standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i na efekty pierwszej linii leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z uwzględnieniem statusu mutacji w genach MMR. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy podali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u>: zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>: <u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Embase, Cochrane Library (do 1 listopada 2023). Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o zastosowaniu restrykcji językowych. Nie podano zastosowanych kwerend wyszukiwania. Przeszukano abstrakty z konferencji ASCO, ESMO (do 1 listopada 2023). Przeszukano ręcznie referencje i cytowania publikacji do kluczowych badań (<i>pivotal trials</i>). • Oceniana populacja: pacjentki z pierwotnie zaawansowanym rakiem endometrium • Oceniana interwencja: przeciwciała anty-PD-1/PD-L1 stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia • Punkty końcowe: PFS • Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność	Włączono 5 badań RCT, w tym jedno badanie oceniające durwalumab – <i>DUO-E</i> (publikacja <i>Westin 2024</i>)	Porównanie DUR+CP vs CP (wyniki badania <i>DUO-E</i>)^: <u>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</u>: ▪ Populacja dMMR: HR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,80) ▪ Populacja ITT: HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,89)	Leczenie inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dodanymi do standardowej chemioterapii wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem endometrium, a korzystny efekt terapii jest wyraźniejszy wśród chorych z dMMR. U pacjentek z dMMR poprawę wyników leczenia obserwuje się przy dołączeniu do schematu leczenia przeciwciał anty-PD-1 lub anty-PD-L1, u chorych z pMMR korzystny efekt terapii był ograniczony do zastosowania przeciwciał anty-PD-1.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki [#]	Wnioski
Kim 2024 Celem przeglądu jest ocena skuteczności inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych skojarzonych z chemioterapią stosowaną w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium oraz zidentyfikowanie czynników modyfikujących efekty takiego leczenia. <u>Konflikt interesów</u>: autorzy podali potencjalne konflikty interesów <u>Źródło finansowania</u>: zadeklarowano źródła finansowania przeglądu	<u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u> <u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (do 11 listopada 2023). Podano słowa kluczowe i szczegółowe kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowaniu restrykcji językowych. Na stronach internetowych ASCO, SGO, ESMO poszukiwano materiałów konferencyjnych (abstraktów, plakatów i prezentacji). - Oceniana populacja: pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium - Oceniana interwencja: inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia, w porównaniu do chemioterapii - Punkty końcowe: PFS, OS - Rodzaj badań: RCT <u>AMSTAR 2</u>: Niska wiarygodność	Włączono 4 badania RCT, w tym jedno badanie oceniające durwalumab – <i>DUO-E</i> (publikacja <i>Westin 2024</i>)	Porównanie DUR+CP vs CP (wyniki badania <i>DUO-E</i>)[^]: <u>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS):</u> - Populacja dMMR: HR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,80) - Populacja ITT: HR = 0,71 (95% CI: 0,57; 0,89) <u>Przeżycie całkowite (OS):</u> - Populacja ITT: HR = 0,77 (95% CI: 0,56; 1,06)	Dodanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych do standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest związane z wyraźną i istotną korzyścią w zakresie wydłużenia przeżycia u pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Największe korzyści obserwuje się u chorych z następującymi cechami: dMMR, rasa kaukaska, rak endometroidny, dodatni status PD-L1, jednak wskazana jest dalsze poszukiwanie czynników demograficznych i genetycznych potencjalnie wpływających na efekt inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Pomimo mniejszych korzyści terapeutycznych obserwowanych u pacjentek z pMMR względem chorych z dMMR, leczenie skojarzone, z inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych może być skuteczną opcją leczenia, odpowiadającą na niezaspokojone potrzeby tej grupy chorych, szczególnie przy obecności mutacji TP53.

[#] wyniki istotne dla niniejszej analizy klinicznej stanowiły wyniki porównania interwencji poszukiwanej w populacji dMMR (DUR+CP) z komparatorem (CP) oraz porównania interwencji poszukiwanej w populacji pMMR (DUR+OLA+CP) z komparatorem (CP) – poszukiwano wyników dla wymienionych porównań w odpowiednich populacjach docelowych, a dodatkowo także w populacji ITT, obejmującej pacjentki dMMR oraz pMMR;

[^] autorzy przeglądu ekstrahowali dane z badania *DUO-E* jedynie dla porównania DUR+CP vs CP, nie ekstrahowano danych dotyczących porównania DUR+OLA+CP vs CP.

IMFINZI (durwalumab)
i LYPARZA (olaparyb)

w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 21 października 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 10 w Pubmed, 345 w Embase oraz 33 w Cochrane (łącznie 388). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 29.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 359) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 358 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 19;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 2;
- brak odpowiednich komparatorów: 0;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 38.

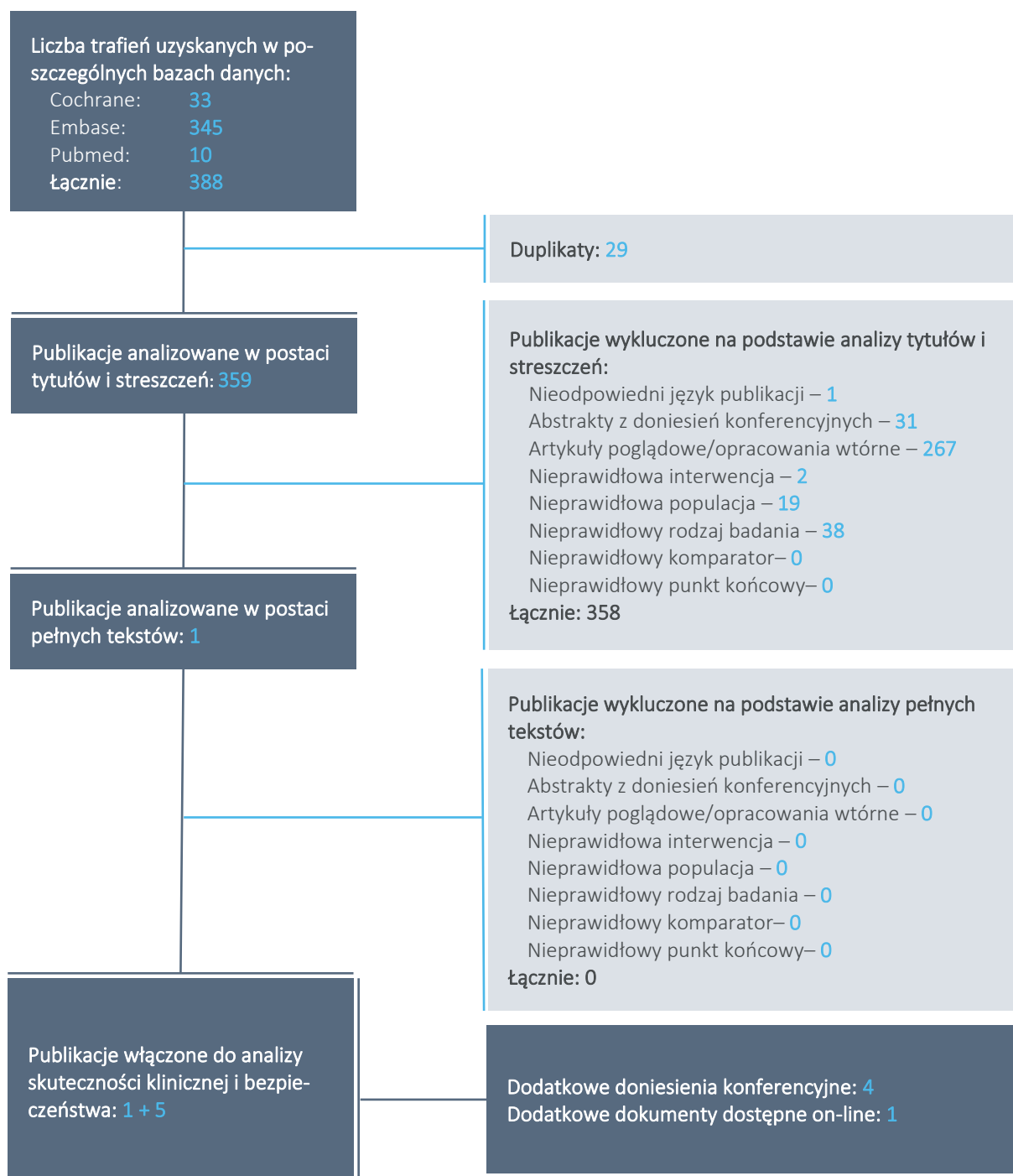
Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (1), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (31) oraz opracowania wtórne (267). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Pozostały 1 rekord został włączony do analizy pełnych tekstów i ostatecznie został włączony do analizy klinicznej. Żaden rekord nie został więc wykluczony na etapie pełnych tekstów. Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 4 abstrakty. Dodatkowo, odnaleziono również dokument przedstawiający wyniki raportu dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu dla agencji EMA (*EPAR 2024*), który również uwzględniono z uwagi na dodatkowe wyniki, nie prezentowane w publikacji i doniesieniach konferencyjnych.

Ostatecznie do analizy włączono więc badania *DUO-E*, opisaną w publikacji *Westin 2024* oraz w 4 doniesieniach konferencyjnych: *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* oraz *Van Nieuwenhuysen 2024a*. Dodatkowo uwzględniono również dokument *EPAR 2024*.

Proces selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Durwalumab + CP + leczenie podtrzymujące (DUR +/-OLA) vs dwulekowa chemioterapia standardowa oparta na platynach (CP) – badanie z randomizacją DUO-E

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie kliniczne *DUO-E* było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem fazy III, przeprowadzonym w 22 krajach. Celem badania było ocena wpływu dodania durwalumabu (DUR), przeciwciała anty-PD-L1, do standardowej chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna i paklitaksel, CP), a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu (OLA), u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w I linii leczenia choroby zaawansowanej. Badanie opisano w publikacji pełnotekstowej *Westin 2024*, natomiast dodatkowe wyniki odnaleziono w doniesieniach konferencyjnych: *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* oraz *Van Nieuwenhuysen 2024a*. Dodatkowo uwzględniono również dokument *EPAR 2024*.

Szczegóły odnośnie metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *DUO-E*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DUO-E</i> (<i>Westin 2024</i>) NCT04269200	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	>12 miesięcy [^]	Tak	239 vs 238 vs 241 ^{^^}	ITT	bd. (22 kraje)	AstraZeneca

[^] w momencie odcięcia danych dla analizy opisanej w publikacji *Westin 2024* (12 kwietnia 2023 roku);

^{^^} odpowiednio dla ramion DUR+OLA+CP, DUR+CP oraz CP

Badanie *DUO-E* miało na celu ocenę wyższej skuteczności ocenianych terapii skojarzonych, stosowanych również jako leczenie podtrzymujące, wobec zastosowania jedynie chemioterapii (hipoteza *superiority*). Ocenę prowadzono do momentu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności stosowanego leczenia, lub spełnienia innych kryteriów włączenia – w analizie przedstawionej w publikacji *Westin 2024*, okres obserwacji wynosił przynajmniej 12 miesięcy (odcięcie danych 12 kwietnia 2023 roku). Badanie było stosunkowo dużą próbą kliniczną, obejmującą 718 pacjentek, przydzielonych do trzech grup leczenia: DUR+OLA+CP (N = 238), DUR+CP (N = 235) oraz CP (N = 236). W badaniu przyjęto podejście ITT, to znaczy analizowano pacjentki zgodnie z przydzieleniem w wyniku randomizacji do danej grupy. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę jednej z

terapii stosowanej w grupie, do której zostały przydzielone. W fazie leczenia podtrzymującego, ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę olaparybu/placebo w ramach tej fazy. Sponsorem badania *DUO-E* była firma AstraZeneca.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia bez progresji (PFS), definiowany jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby lub zgonu, oceniany przez badacza, dla ramienia durwalumabu w porównaniu z kontrolą oraz dla ramienia durwalumabu i olaparybu w porównaniu z kontrolą. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), ocenę jakości życia przy użyciu kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz ocenę bezpieczeństwa. W ramach analizy wykonano również wstępnie zaplanowaną analizę w podgrupach oraz analizy wrażliwości, natomiast dodatkowo, w ramach analizy eksploracyjnej, porównano również grupy DUR+OLA+CP vs DUR+CP. Oceny guza przeprowadzono na początku badania, co 9 tygodni przez 18 tygodni, a następnie co 12 tygodni do progresji choroby. Po progresji choroby pacjentów oceniano co 12 tygodni pod kątem drugiej progresji oraz co 2 miesiące pod kątem przeżycia. W odnalezionych doniesieniach konferencyjnych odnaleziono dane odnośnie oceny dodatkowych punktów końcowych: odpowiedzi na leczenie, czasu do zakończenia leczenia, czasu do pierwszej z kolejnych terapii, czasu do drugiej z kolejnych terapii, a także PFS2 (przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby). Wyniki dotyczące oceny jakości życia na razie nie zostały opublikowane.

Analiza główna czasu przeżycia wolnego od progresji choroby progresji (PFS) była planowana po spełnieniu dwóch kryteriów: osiągnięcia 64% dojrzałości (około 299 zdarzeń) wyników dla porównania durwalumabu z kontrolą oraz 60% dojrzałości (około 281 zdarzeń) wyników dla porównania durwalumabu skojarzonego z olaparybem z kontrolą. Przy założeniu mediany PFS wynoszącej 12 miesięcy dla grupy kontrolnej (chemioterapii) oraz hazardu względnego (HR) wynoszącego 0,70 dla durwalumabu w porównaniu z kontrolą oraz 0,55 dla durwalumabu z olaparybem w porównaniu z kontrolą, uwzględnienie około 699 chorych pozwoliłoby na zapewnienie mocy statystycznej 80% i ponad 99%, aby wykazać statystycznie istotną różnicę dla wspomnianych porównań przy dwustronnym poziomie istotności 0,025 dla każdego porównania. W badaniu zastosowano procedury pozwalające uniknąć zmniejszenia istotności obserwowanych wyników z uwagi na wielokrotne testowanie hipotez, wprowadzając odpowiednie korekty w analizie PFS oraz OS (hierarchiczne testowanie PFS w obu porównaniach na poziomie $p = 0,025$, poziom istotności dla analizy OS ustalony przy pomocy metody O'Brien-Fleminga).

Analiza PFS dla każdego porównania była przeprowadzana oddzielnie przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank do oceny istotności (wartość p), z HR i 95% przedziałami ufności szacowanymi przy użyciu

stratyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Krzywe Kaplana-Meiera były prezentowane dla każdej grupy i używane do szacowania mediany PFS oraz odsetka pacjentów pozostających przy życiu bez zdarzeń progresji w określonych punktach czasowych (6, 12 i 18 miesięcy). Założenie proporcjonalnych hazardów było testowane poprzez dopasowanie modelu Coxa, z interakcją między leczeniem a czasem leczenia. W analizach drugorzędowych punktów końcowych czasu typu czas do zdarzenia wykorzystano podobne metody.

W ramach publikacji *Westin 2024* opisano główną analizę przeżycia wolnego od progresji choroby. W momencie odcięcia danych dla tej analizy (12 kwietnia 2023), mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 (zakres: 0,0-29,1) miesięcy w grupie durwalumabu, 15,4 (zakres: 0,0-31,7) miesięcy w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 (zakres: 0,0-31,6) w grupie kontrolnej chemioterapii. W momencie oceny głównej PFS przeprowadzono również analizy wstępne całkowitego przeżycia (OS). Pacjenci byli nadal monitorowani pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności, a zaktualizowane analizy OS będą raportowane po dłuższym okresie obserwacji.

Okolo 80% pacjentek w populacji ITT charakteryzowało się brakiem deficytu MMR (mechanizmu naprawy niedopasowanych par zasad DNA, populacja określana jako pMMR), a 20% miało status dMMR. Ogółem uwzględniono 191/239 (79,9%) pacjentek w statusie pMMR w grupie DUR+OLA+CP, 192/238 (80,7%) w grupie DUR+CP oraz 192/241 (79,7%) w grupie CP, natomiast pacjentek w statusie dMMR (deficyt mechanizmu naprawczego DNA) było 48/239 (20,1%) w grupie DUR+OLA+CP, 46/238 (19,3%) w grupie DUR+CP oraz 49/241 (20,3%) w grupie CP. Z uwagi na fakt, że obecnie schemat leczenia podtrzymującego durwalumabem zalecany jest wśród pacjentek z dMMR, natomiast schemat leczenia podtrzymującego durwalumabem oraz olaparybem u pacjentek z pMMR (i takie populacje wskazane są we wnioskowanym programie lekowym), w ramach niniejszej analizy raportowano głównie wyniki oceny porównania DUR+CP vs CP w populacji dMMR oraz DUR+OLA+CP vs CP w populacji pMMR. W badaniu *DUO-E* raportowano wyniki osobno dla tych podgrup – analiza ta była wstępnie zaplanowana w protokole badania, natomiast status MMR był jednym z czynników stratyfikacji stosowanych w badaniu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące przepływu pacjentek w badaniu *DUO-E*, do momentu odcięcia danych 12 kwietnia 2023 roku.

Tabela 8. Przepływ pacjentek w ramach badania *DUO-E*.

Etap/status pacjentki	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Etap skryningu	N = 875		

Etap/status pacjentki	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
	- łącznie wykluczono: 157 (17,9%) - Brak spełnienia kryteriów włączenia: 145 (16,6%) - Odmowa udziału w badaniu: 7 (0,8%) - Zgon: 5 (0,6%)		
Randomizacja	N = 718		
	N = 239	N = 238	N = 241
Otrzymanie przynajmniej 1 dawki leczenia (populacja bezpieczeństwa)	238 (99,6%)	235 (98,7%)	236 (97,9%)
	139 (58,2%)	161 (67,6%)	193 (80,1%)
Zakończenie leczenia	- Karboplatyna: 238 (99,6%) - Paklitaksel: 238 (99,6%) - Durwalumab: 144 (60,3%) - Olaparyb: 106 (44,4%)	- Karboplatyna: 235 (98,7%) - Paklitaksel: 235 (98,7%) - Durwalumab: 164 (68,9%) - Placebo dla olaparybu: 113 (47,5%)	- Karboplatyna: 236 (97,9%) - Paklitaksel: 236 (97,9%) - Placebo dla durwalumabu: 194 (80,5%) - Placebo dla olaparybu: 130 (53,9%)
Status pacjentki w momencie odcięcia danych	- Kontynuacja jakiegokolwiek leczenia: 99 (41,4%) - Kontynuacja otrzymywania placebo dla durwalumabu: 94 (39,3%) - Kontynuacja otrzymywania olaparybu: 86 (36,0%) - Kontynuacja otrzymywania karboplatyny: 0 (0,0%) - Kontynuacja otrzymywania paklitakselu: 0 (0,0%)	- Kontynuacja jakiegokolwiek leczenia: 74 (31,1%) - Kontynuacja otrzymywania durwalumabu: 71 (29,8%) - Kontynuacja otrzymywania placebo dla olaparybu: 70 (29,4%) - Kontynuacja otrzymywania karboplatyny: 0 (0,0%) - Kontynuacja otrzymywania paklitakselu: 0 (0,0%)	- Kontynuacja jakiegokolwiek leczenia: 43 (17,8%) - Kontynuacja otrzymywania placebo dla durwalumabu: 42 (17,4%) - Kontynuacja otrzymywania karboplatyny: 0 (0,0%) - Kontynuacja otrzymywania paklitakselu: 0 (0,0%)

Skryningowi do badania poddano łącznie 875 pacjentek, i na tym etapie wykluczono 157 (17,9%) osób, głównie z powodu niespełnienia przyjętych kryteriów włączenia (145 [16,6%] pacjentek). Randomizacji poddano więc 718 pacjentek, przydzielając je w stosunku 1:1:1 do trzech grup leczenia: 239 pacjentek w grupie DUR+OLA+CP, 238 w grupie DUR+CP oraz 241 w grupie CP. Pacjentki te stanowiły populację ITT badania, w której prowadzono główne analizy. Spośród tych pacjentek, przynajmniej 1 dawkę interwencji stosowanej w obrębie danej grupy otrzymało 238 (99,6%) chorych z grupy DUR+OLA+CP, 235

(98,7%) z grupy DUR+CP oraz 236 (97,9%) z grupy CP – pacjentki te stanowiły populację, w której prowadzono ocenę bezpieczeństwa.

W momencie odcięcia danych (12 kwietnia 2023 roku) ogółem leczenie całkowicie zakończyło 139 (58,2%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, 161 (67,6%) z grupy DUR+CP oraz 193 (80,1%) z grupy CP. Wszystkie pacjentki w momencie przeprowadzenia analizy głównej dla PFS zakończyły już chemioterapię, większość w wyniku otrzymania zaplanowanej liczby cykli (6 cykli chemioterapii). Ogółem, jakiegolwiek leczenie w momencie odcięcia danych otrzymywało 99 (41,4%) pacjentek w grupie DUR+OLA+CP, 74 (31,1%) pacjentek w grupie DUR+CP oraz 43 (17,8%) w grupie CP.

Badanie *DUO-E* było wieloośrodkową próbą opisaną jako badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie. Próbę oceniono jako badanie bardzo dobrej jakości, uzyskujące 5 punktów w skali Jadad. Ocenę ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy analizie najważniejszych punktów końcowych ocenianych w tej próbie przeprowadzono za pomocą narzędzia RoB2 – jej wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu *DUO-E*, narzędzie RoB2.

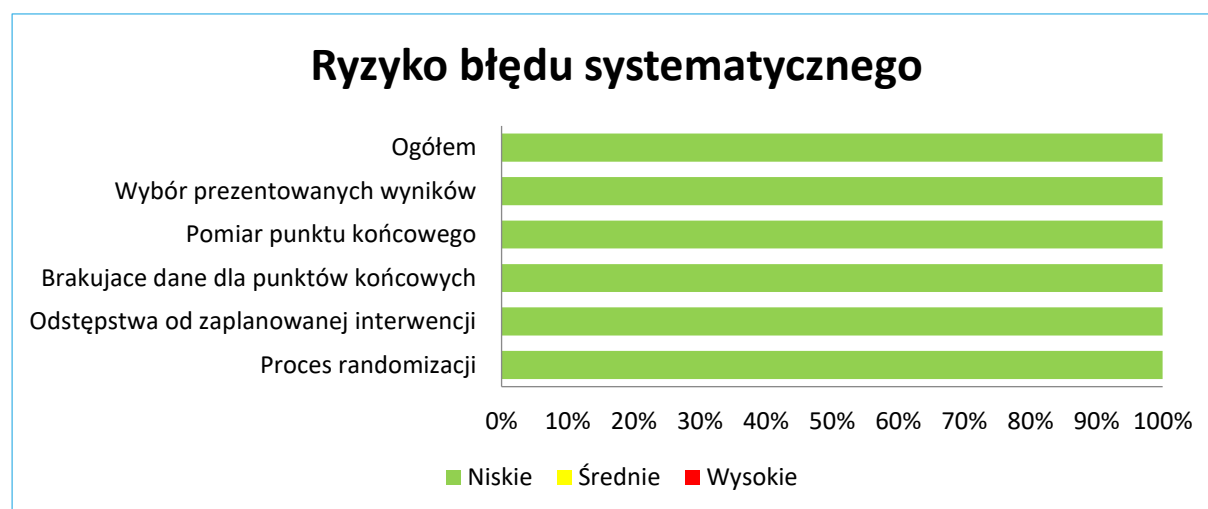
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie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

Badanie zostało opisane jako randomizowane, i choć w publikacji *Westin 2024* nie podano szczegółów odnośnie procesu randomizacji, to obecność stratyfikacji (według statusu MMR [pMMR vs dMMR], statusu choroby [nowo diagnozowana vs nawrotowa] oraz regionu [Azja vs nie azjatycki] wskazuje na zaawansowaną metodę procedury randomizacji. Ryzyko błędu systematycznego wynikające z procesu randomizacji uznano więc za niskie. Dodatkowo, badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie, a dodatkowe informacje na stronach clinicaltrials.gov wskazują, że w badaniu pacjenci, personel medyczny, zespół badawczy oraz osoby odpowiedzialne za analizę punktów końcowych nie byli świadomi przypisania pacjentów do grupy interwencji. Zarówno PFS, jak i OS analizowano zgodnie z przypisaniem pacjentki do danej grupy (ITT), natomiast bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii – populacja ta stanowiła >98% populacji ITT. Ogółem, raportowano jedynie 2 przypadki utraty z obserwacji (*lost to follow up*), oba w grupie DUR+OLA+CP, które stanowiły

<1% tej grupy. Ryzyko wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji oraz brakujących danych dla danego punktu końcowego również uznano za niskie. Zdarzenia progresji oceniano według ustalonej metody (ocena według kryteriów RECIST wersja 1.1), a ocenę badaczy (w ramach analizy wrażliwości) weryfikowała również niezależna komisja. Z kolei, zdarzenia zgonu z uwagi na ich naturę podlegały obiektywnej ocenie. Ocena bezpieczeństwa może być subiektywna, gdyż objawy najczęściej zgłaszane są samodzielnie przez pacjenta – niemniej jednak, wprowadzone zaślepienie minimalizuje ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla takich punktów końcowych. Nie stwierdzono, by pomiary opisywanych punktów końcowych różniły się pomiędzy grupami. Ogólnie, ryzyko błędu systematycznego wynikające z pomiaru punktu końcowego również oceniono jako niskie. Podobnie, jako niskie oceniono ryzyko selektywnej prezentacji wyników – zarówno PFS, jak i OS były oceniane według uznanych metod (analiza Kaplan-Meiera, test log-rank) i nie odnotowano, by autorzy badania poszukiwali selektywnie metody dającej najlepsze wyniki. Ogółem, ryzyko pojawienia się błędu systematycznego w ramach oceny prowadzonej w badaniu *DUO-E* uznano za niskie.

Wyniki oceny RoB2 w poszczególnych domenach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu *DUO-E*, narzędzie RoB2.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Ogółem, do badania *DUO-E* włączono dorosłe kobiety z rakiem endometrium, w szczególności spełniające najważniejsze kryteria włączenia:

- nowo diagnozowany w stadium FIGO III lub IV, a także nawrotowy rak endometrium
- znany status MMR (mechanizmu naprawy niedopasowanych/niesparowanych zasad w łańcuchu DNA, ang. *mismatch repair*): deficyt naprawy niesparowanych zasad (dMMR) lub brak deficytu (pMMR)
- brak wcześniejszego systemowego leczenia nowotworowego (z wyjątkiem terapii adjuwantowej z nawrotem w ciągu ≥ 12 miesięcy od ostatniej dawki takiej terapii)
- brak wcześniejszego stosowania inhibitorów PARP oraz terapii immunomodulujących

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania DUO-E.

Kryteria selekcji pacjentów w badaniu DUO-E	
Kryteria włączenia	
▪ Kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie skryningu ▪ Zdolność do wyrażenia pisemnej zgody przed przeprowadzeniem jakichkolwiek obowiązkowych procedur specyficznych dla badania, pobrań i analiz ▪ Histologicznie potwierdzona diagnoza nabłonkowego raka endometrium; dozwolone były wszystkie typy histologiczne, w tym mięsaki, ale mięsaki (<i>sarcoma</i>) nie były dozwolone ▪ Rak endometrium w jednej z następujących kategorii:	• Nowo zdiagnozowana choroba w stadium III (mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST [wersja 1.1] po operacji lub biopsji diagnostycznej) • Nowo zdiagnozowana choroba w stadium IV (niezależnie od statusu po operacji lub biopsji diagnostycznej) • Nawrót choroby (mierzalna lub niemierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1), w przypadku gdy możliwość wyleczenia samą operacją lub w połączeniu z innymi metodami jest mała.
▪ Brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego pierwszej linii. Dla pacjentek z chorobą nawrotową dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe tylko wtedy, gdy było ono podawane w kontekście adjuwantowym (jako część wstępnego/adjuwantowego leczenia przeciwnowotworowego, które może być równoczesne lub następujące po chemoradioterapii) i upłynęło co najmniej 12 miesięcy od daty ostatniej dawki systemowego leczenia przeciwnowotworowego do daty kolejnego nawrotu. ▪ Dostępna próbka guza utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE) z lokalizacji miejscowej lub przerzutowej, odpowiednia do oceny statusu MMR za pomocą panelu immunohistochemicznego Ventana MMR. Zgodnie z lokalnymi przepisami wszyscy pacjenci muszą wyrazić zgodę na pobranie próbki guza i testowanie MMR. Próbkę musi zostać wysłana w okresie skryningu, a ważne wyniki testu MMR (<i>proficient/deficient</i>) muszą być dostępne przed randomizacją w 1. dniu 1. cyklu. ▪ Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania ▪ Oczekiwana długość życia co najmniej 16 tygodni ▪ Kobiety po menopauzie lub z dowodami na brak ciąży: negatywny test ciążowy z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed 1. dniem 1. cyklu i potwierdzony przed leczeniem w 1. dniu 1. cyklu. Kobiety będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Następujące wymagania wiekowe mają zastosowanie:	• Kobiety < 50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu egzogennych terapii hormonalnych oraz jeśli mają poziomy hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego w zakresie menopauzalnym wg wytycznych danego ośrodka

Kryteria selekcji pacjentów w badaniu DUO-E

- Kobiety ≥ 50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych, miały menopauzę wywołaną promieniowaniem z ostatnią miesiączką >1 rok temu lub miały menopauzę wywołaną chemioterapią z ostatnią miesiączką >1 rok temu.
- Kobiety, które są chirurgicznie sterylne (tj. bilateralna salpingektomia, bilateralna ovariectomia lub całkowita histerektomia) są kwalifikowane.
 - Masa ciała >30 kg.
 - Odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego, zdefiniowana jako:
- Hemoglobina (Hb) $\geq 10,0$ g/dl
- Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- Bilirubina w surowicy $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN). To nie dotyczy pacjentek z potwierdzonym zespołem Gilberta, które były dopuszczone do badania po konsultacji z lekarzem prowadzącym.
- ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN; dla pacjentek z przerzutami do wątroby ALT i AST $\leq 5 \times$ ULN.
 - Mierzony klirens kreatyniny (CrCl) >51 mL/min lub obliczony CrCl >51 mL/min według metody Cockcroft-Gault (przy użyciu rzeczywistej masy ciała), testu 24-godzinnej moczu lub innego zwalidowanego testu zgodnie z lokalną praktyką, np.: szacowany CrCl = $(140 - \text{wiek [lata]} \times \text{waga [kg]} \times 0,85) / (72 \times \text{kreatynina w surowicy (mg/dl)})$

Kryteria wykluczenia

- Obecność jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NCI CTCAE wersja 5.0) stopnia ≥ 2 po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych zdefiniowanych w kryteriach włączenia
- Pacjenci z neuropatią stopnia ≥ 2 mogą być włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie
- Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, która nie powinna pogorszyć się w wyniku leczenia durwalumabem lub olaparybem, mogą być włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie
 - Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; ponadto pacjentki musiały być w pełnej rekonwalescencji po wcześniejszym poważnym zabiegu chirurgicznym
 - Historia allogenicznego przeszczepu narządów
 - Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej.
 - Aktywne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym zapalna choroba jelit [np. zapalenie jelita grubego lub choroba Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], toczni rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń], choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka itp.). Wyjątek stanowiły:
- Pacjentki z bielactwem lub łysieniem.
- Pacjentki z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) ustabilizowane na hormonach zastępczych.
- Każdy przewlekły stan skóry, który nie wymagał leczenia systemowego.
- Pacjentki bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogą być włączone, ale tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie.
- Pacjentki z celiakią kontrolowaną dietą.
 - Niekontrolowana współistniejąca choroba, w tym, ale nie ograniczając się do, trwającej lub aktywnej infekcji, objawowej zastoinowej niewydolności serca, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg; rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg), niestabilnej dławicy piersiowej, arytmii serca, śródmiąższowej choroby płuc (ILD), ciężkich przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego związanych z biegunką lub chorobami psychiatrycznych/sytuacji społecznych, które ograniczałyby możliwość przestrzegania protokołu badania, znacząco zwiększałyby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ograniczałyby zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej zgody.
 - Historia innego pierwotnego nowotworu z wyjątkiem:
- Nowotwór leczony z intencją wyleczenia i bez aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu, z niskim ryzykiem nawrotu

Kryteria selekcji pacjentów w badaniu DUO-E

- Odpowiednio leczony rak skóry nieczerniakowy lub złośliwa plama soczewicowata (*lentigo maligna*) bez dowodów aktywnej choroby
- Odpowiednio leczony rak *in situ* bez dowodów choroby
 - Historia karcynomatozy opon mózgowych (ang. *leptomeningeal carcinomatosis*)
 - Przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas skryningu powinni mieć wykonany rezonans magnetyczny (MRI) (preferowany) lub tomografię komputerową (CT) najlepiej z kontrastem dożylnym mózgu przed wejściem do badania
 - Spoczynkowy elektrokardiogram (EKG) wskazujący na niekontrolowane, potencjalnie odwracalne stany sercowe, według uznania badacza (np. niestabilna niedokrwistość, niekontrolowana objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT skorygowane według formuły Fredericia [QTcF] ≥ 500 ms, zaburzenia elektrolitowe itp.) lub pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT
 - Historia aktywnej pierwotnej niedoboru odporności
 - Aktywna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca historię kliniczną, badanie fizykalne i wyniki radiograficzne oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką), zapalenie wątroby typu B (znany wynik dodatni HbsAg), zapalenie wątroby typu C lub wirus HIV (dodatnie przeciwciała HIV-1/-2). Pacjenci z przeszłą lub aktualnie zakończoną infekcją HBV (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał anti-HBc i brak HbsAg) są kwalifikowani. Pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HCV są kwalifikowani tylko w przypadku ujemnego wyniku PCR dla RNA HCV
 - Zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML) lub cechy sugerujące MDS/AML
 - Radioterapia obejmująca więcej niż 30% szpiku kostnego lub szerokie pole napromieniowania w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką ocenianego leku
 - Wcześniejsze leczenie inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP)
 - Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie terapii immunomodulacyjnej, w tym (ale nie ograniczając się do) innych przeciwciał anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych
 - Jakiegokolwiek równoczesna chemioterapia, terapia eksperymentalna, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w leczeniu stanów niezwiązanych z rakiem (np. terapia zastępcza hormonami) jest akceptowalne. Wcześniejszą terapię hormonalną w leczeniu raka należy przerwać co najmniej 7 dni przed pierwszą dawką ocenianego leku
 - Obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką durwalumabu, z wyjątkiem:
 - steroidy donosowe, wziewne lub miejscowe, lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyki dostawowe)
 - systemowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dzień prednizonu lub równoważne
 - steroidy jako premedykacja dla reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja do badania TK)
 - Otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką ocenianego leczenia. Pacjentki, jeśli zostaną włączone do badania, nie powinny otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania ocenianego leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce leku w ramach badania
 - Równoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A (np. itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, indynawir, sakwinawir, nelfinawir, boceprewir, telaprewir) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. ciprofloksacyna, erytromycyna, diltiazem, fluokonazol, werapamil). Wymagany okres oczekiwania przed rozpoczęciem leczenia badaniem wynosi 2 tygodnie
 - Równoczesne stosowanie znanych silnych (np. fenobarbital, enzalutamid, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, newirapina i ziele dziurawca) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, modafinil). Wymagany okres oczekiwania przed rozpoczęciem leczenia badaniem wynosi 5 tygodni dla enzalutamidu lub fenobarbitalu i 3 tygodnie dla innych środków
 - Udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania (dotyczy zarówno pracowników AstraZeneca, jak i pracowników ośrodka badawczego)
 - Wcześniejszy przydział do leczenia w obecnym badaniu
 - Udział w innym badaniu klinicznym z ocenianym lekiem podawanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub równoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w prowadzonym badaniu

Kryteria selekcji pacjentów w badaniu DUO-E

- Znana alergia lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki badane lub jakiegokolwiek składniki ocenianego leku
- Niemożność połykania leków podawanych doustnie
- Jakiegokolwiek zaburzenie przewodów pokarmowych prawdopodobnie zakłócające wchłanianie ocenianego leku
- Ciąża lub karmienie piersią.
- Pacjentki w wieku rozrodczym, które nie są gotowe stosować skutecznej antykoncepcji od momentu skryningu do 90 dni po ostatniej dawce ocenianej interwencji, lub 6 miesięcy po ostatniej dawce olaparybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później.
- Brak możliwości wzięcia udziału pacjentki w badaniu w ocenie badacza, lub ryzyko nieprzestrzegania procedur badania, ograniczeń i wymagań określonych jego protokołem

Kryteria wykluczenia pacjentek obejmowały wszystkie choroby współistniejące lub stany medyczne uniemożliwiające bezpieczny, bądź miarodajny udział w badaniu. Pacjentki musiały być w wystarczającej kondycji fizycznej i psychicznej, by móc wziąć udział w próbie klinicznej i w ciągu ostatnich 12 miesięcy nie mogły uczestniczyć w innym badaniu klinicznym (interwencyjnym). Wykluczono kobiety w ciąży i karmiące piersią, a także pacjentki nie wyrażające zgody na stosowanie uznanej metody antykoncepcji w trakcie badania.

W ramach badania precyzowano dodatkowo kryteria, jakie musiała spełnić pacjentka, aby zakwalifikować się do fazy leczenia podtrzymującego. Planowo pacjentki otrzymywały maksymalnie sześć cykli chemioterapii i musiały otrzymać co najmniej cztery cykle chemioterapii opartej na platynie, aby otrzymać leczenie podtrzymujące. Po zakończeniu chemioterapii schemat dawkowania durwalumabu/placebo zmieniał się na 1500 mg co 4 tygodnie. Pacjentki bez obiektywnej progresji choroby podczas fazy chemioterapii, spełniające inne określone wcześniej wymagania, mogły rozpocząć terapię podtrzymującą olaparybem/placebo (terapia podtrzymująca rozpoczynała się minimum 3 tygodnie i maksimum 9 tygodni po ostatnim dniu wlewu chemioterapii).

Chorzy musieli spełnić następujące wymagania w ciągu 3 dni przed planowanym leczeniem, aby otrzymać olaparyb/placebo:

- Odpowiednia funkcja narządów i szpiku kostnego, zdefiniowana jako:
 - $Hb \geq 10,0 \text{ g/dL}$, bez przetoczeń krwi w ciągu ostatnich 28 dni
 - $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$
 - liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$
 - całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times GGN$ przyjętej w danym ośrodku; nie dotyczy to pacjentek z potwierdzonym zespołem Gilberta, które mogły uczestniczyć w badaniu po konsultacji z lekarzem

- $AST/ALT \leq 2,5 \times GGN$ przyjętej w danym ośrodku, chyba że obecne są przerzuty do wątroby, w takim przypadku parametry te musiały być $\leq 5 \times GGN$ przyjętej w danym ośrodku
- $CrCl \geq 51$ mL/min, oszacowany przy użyciu równania Cockcrofta-Gaulta, 24-godzinne testu moczu lub innego zwalidowanego testu zgodnie z lokalną praktyką
- potwierdzony brak stosowania niedozwolonych leków towarzyszących, aby otrzymać leczenie olaparybem/placebo.

Pacjentki, które nie mogły rozpocząć terapii podtrzymującej olaparybem/placebo w ciągu 9 tygodni od ostatniego dnia wlewu chemioterapii, kontynuowały przyjmowanie durwalumabu/placebo w dawce 1500 mg co 4 tygodnie. Durwalumab/placebo powinien być również kontynuowany w okresie 3-9 tygodni po ostatnim dniu wlewu chemioterapii, jeśli kryteria rozpoczęcia olaparybu/placebo nie zostały jeszcze spełnione.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej podsumowano wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentek biorących udział w badaniu *DUO-E*, raportowane w publikacji *Westin 2024*. Dodatkowo, charakterystyki pacjentek w podgrupach dMMR oraz pMMR zaczerpnięto z doniesienia *Baurian 2024*.

Tabela 11. Wyjściowe charakterystyki pacjentek w badaniu *DUO-E*.

Badanie	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Wiek, mediana (zakres) [lata]			
Populacja ITT	63 (27; 86)	64 (22; 84)	64 (31; 85)
Populacja dMMR	61 (40; 80)	63 (45; 84)	63 (34; 85)
Populacja pMMR	64 (27; 86)	64 (22; 83)	64 (31; 82)
Status choroby			
Nawrotowa			
Populacja ITT	125/239 (52,3%)	125/238 (52,5%)	126/241 (52,3%)
Populacja dMMR	26*/48 (54%)	26*/46 (57%)	25*/49 (51%)
Populacja pMMR	101*/191 (53%)	100*/192 (52%)	102*/192 (53%)
Nowo diagnozowana- stopień III^A			
Populacja ITT	12/239 (5,0%)	17/238 (7,1%)	12/241 (5,0%)
Populacja dMMR	2*/48 (4%)	6*/46 (13%)	3*/49 (6%)

Badanie	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Populacja pMMR	10*/191 (5%)	12*/192 (6%)	10*/192 (5%)
Nowo diagnozowana- stopień IV^			
Populacja ITT	99/239 (41,4%)	96/238 (40,3%)	101/241 (41,9%)
Populacja dMMR	19*/48 (40%)	14*/46 (30%)	21*/49 (43%)
Populacja pMMR	80*/191 (42%)	83*/192 (43%)	81*/192 (42%)
Choroba mierzalna wyjściowo			
Populacja ITT	184*/239 (77%)	202*/238 (85%)	198*/241 (82%)
Populacja dMMR	37*/48 (77%)	42*/46 (91%)	42*/49 (86%)
Populacja pMMR	147*/191 (77%)	159*/192 (83%)	156*/192 (81%)
Typ histologiczny			
Endometroidny			
Populacja ITT	152/239 (63,6%)	141/238 (59,2%)	139/241 (57,7%)
Populacja dMMR	45*/48 (94%)	33*/46 (72%)	41*/49 (84%)
Populacja pMMR	107*/191 (56%)	108*/192 (56%)	98*/192 (51%)
Surowiczy			
Populacja ITT	42/239 (17,6%)	58/238 (24,4%)	54/241 (22,4%)
Populacja dMMR	0*/48 (0%)	2*/46 (4%)	2*/49 (4%)
Populacja pMMR	42*/191 (22%)	56*/192 (29%)	52*/192 (27%)
Mięsakorak			
Populacja ITT	18/239 (7,5%)	12/238 (5,0%)	21/241 (8,7%)
Populacja dMMR	0*/48 (0%)	3*/46 (7%)	2*/49 (4%)
Populacja pMMR	17*/191 (9%)	10*/192 (5%)	19*/192 (10%)
Mieszanokomórkowy			
Populacja ITT	9/239 (3,8%)	9/238 (3,8%)	11/241 (4,6%)
Populacja dMMR	1*/48 (2%)	3*/46 (7%)	3*/49 (6%)
Populacja pMMR	8*/191 (4%)	6*/192 (3%)	8*/192 (4%)
Jasnokomórkowy			
Populacja ITT	8/239 (3,3%)	4/238 (1,7%)	7/241 (2,9%)
Populacja dMMR	0*/48 (0%)	0*/46 (0%)	0*/49 (0%)
Populacja pMMR	8*/191 (4%)	4*/192 (2%)	8*/192 (4%)
Nie zróżnicowany/odróżnicowany			
Populacja ITT	5/239 (2,1%)	4/238 (1,7%)	3/241 (1,2%)
Populacja dMMR	2*/48 (4%)	1*/46 (2%)	0*/49 (0%)
Populacja pMMR	4*/191 (2%)	4*/192 (2%)	4*/192 (2%)

Badanie	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Śluzowy typu jelitowego			
Populacja ITT	0/239 (0,0%)	1/238 (0,4%)	0/241 (0,0%)
Populacja dMMR	bd.	bd.	bd.
Populacja pMMR	bd.	bd.	bd.
Inny			
Populacja ITT	5/239 (2,1%)	9/238 (3,8%)	6/241 (2,5%)
Populacja dMMR	0*/48 (0,0%)	4*/46 (9%)	1*/49 (2%)
Populacja pMMR	6*/191 (3%)	6*/192 (3%)	6*/192 (3%)
Stopień sprawności ECOG			
Stopień 0			
Populacja ITT	166/239 (69,5%)	156/238 (65,5%)	156/241 (64,7%)
Populacja dMMR	31*/48 (65%)	23*/46 (50%)	29*/49 (59%)
Populacja pMMR	136*/191 (71%)	132*/192 (69%)	127*/192 (66%)
Stopień 1			
Populacja ITT	73/239 (30,5%)	81/238 (34,0%)	85/241 (35,3%)
Populacja dMMR	17*/48 (35%)	23*/46 (50%)	20*/49 (41%)
Populacja pMMR	55*/191 (29%)	58*/192 (30%)	65*/192 (34%)
Region geograficzny			
Azjatycki			
Populacja ITT	67/239 (28,0%)	68/238 (28,6%)	68/241 (28,2%)
Populacja dMMR	13*/48 (27%)	14*/46 (30%)	14*/49 (29%)
Populacja pMMR	53*/191 (28%)	54*/192 (28%)	54*/192 (28%)
Inny niż azjatycki			
Populacja ITT	172/239 (72,0%)	170/238 (71,4%)	173/241 (71,8%)
Populacja dMMR	35*/48 (73%)	32*/46 (70%)	35*/49 (71%)
Populacja pMMR	138*/191 (72%)	138*/192 (72%)	138*/192 (72%)
Status MMR			
pMMR			
Populacja ITT	191/239 (79,9%)	192/238 (80,7%)	192/241 (79,7%)
Populacja dMMR	0*/48 (0,0%)	0*/46 (0,0%)	0*/49 (0,0%)
Populacja pMMR	191*/191 (100%)	192*/192 (100%)	192*/192 (100%)
dMMR			
Populacja ITT	48/239 (20,1%)	46/238 (19,3%)	49/241 (20,3%)
Populacja dMMR	48*/48 (100%)	46*/46 (100%)	49*/49 (100%)

Badanie	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Populacja pMMR	0*/191 (0%)	0*/192 (0,0%)	0*/192 (0%)
Status PD-L1			
Dodatni (wynik TAP ≥1%)			
Populacja ITT	150/239 (62,8%)	170/238 (71,4%)	163/241 (67,6%)
Populacja dMMR	38*/48 (79%)	37*/46 (80%)	39*/49 (80%)
Populacja pMMR	113*/191 (59%)	132*/192 (69%)	125*/192 (65%)
Ujemny (wynik TAP <1%)			
Populacja ITT	82/239 (34,3%)	61/238 (25,6%)	75/241 (31,1%)
Populacja dMMR	9*/48 (19%)	8*/46 (17%)	8*/49 (16%)
Populacja pMMR	73*/191 (38%)	54*/192 (28%)	67*/192 (35%)
Nieznany			
Populacja ITT	7/239 (2,9%)	7/238 (2,9%)	3/241 (1,2%)
Populacja dMMR	1*/48 (2%)	1*/46 (2%)	2*/49 (4%)
Populacja pMMR	6*/191 (3%)	6*/192 (3%)	2*/192 (1%)
Status mutacji HRR			
Obecne			
Populacja ITT	39/239 (16,3%)	26/238 (10,9%)	32/241 (13,3%)
Populacja dMMR	18*/48 (38%)	12*/46 (26%)	15*/49 (31%)
Populacja pMMR	21*/191 (11%)	13*/192 (7%)	17*/192 (9%)
Brak			
Populacja ITT	141/239 (59,0%)	138/238 (58,0%)	132/241 (54,8%)
Populacja dMMR	23*/48 (48%)	17*/46 (37%)	21*/49 (43%)
Populacja pMMR	118*/191 (62%)	121*/192 (63%)	111*/192 (58%)
Nieznany			
Populacja ITT	59/239 (24,7%)	74/238 (31,1%)	77/241 (32,0%)
Populacja dMMR	7*/48 (15%)	17*/46 (37%)	13*/49 (27%)
Populacja pMMR	52*/191 (27%)	58*/192 (30%)	63*/192 (33%)
Wcześniejsze terapie			
Wcześniejsza chemioterapia			
Populacja ITT	54/239 (22,6%)	51/238 (21,4%)	51/241 (21,2%)
Populacja dMMR	4*/48 (8%)	6*/46 (13%)	5*/49 (10%)
Populacja pMMR	50*/191 (26%)	44*/192 (23%)	46*/192 (24%)
Wcześniejsza radioterapia			
Populacja ITT	85/239 (35,6%)	73/238 (30,7%)	71/241 (29,5%)

Badanie	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Populacja dMMR	18*/48 (38%)	17*/46 (37%)	18*/49 (37%)
Populacja pMMR	67*/191 (35%)	56*/192 (29%)	54*/192 (28%)
Wcześniejszy zabieg chirurgiczny cytoredukcyjny (ang. <i>debulking surgery</i>)			
Populacja ITT	207/239 (86,6%)	205/238 (86,1%)	202/241 (83,8%)
Populacja dMMR	40*/48 (83%)	42*/46 (91%)	38*/49 (78%)
Populacja pMMR	166*/191 (87%)	163*/192 (85%)	163*/192 (85%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu raportowano też 1 (0,4%) pacjentkę nowodiagnozowaną w stadium I w grupie DUR+OLA+CP, oraz 1 (0,4%) pacjentkę nowodiagnozowaną w stadium II w grupie CP.

Badanie *DUO-E* obejmowało trzy ramiona terapeutyczne: DUR+OLA+CP, DUR+CP oraz CP, przy czym analizę przeprowadzono dla populacji ITT (ang. *Intent-to-Treat*) oraz podgrup dMMR (ang. *deficient Mismatch Repair*) i pMMR (ang. *proficient Mismatch Repair*). Charakterystyka wyjściowa pacjentek była generalnie dobrze zbalansowana między ramionami badania, co wskazuje na prawidłowe przeprowadzenie randomizacji.

Mediana wieku pacjentek w populacji ITT wynosiła około 63-64 lata we wszystkich trzech ramionach badania, z zakresem od 22 do 86 lat. W podgrupie dMMR mediana wieku była nieco niższa (61-63 lata), podczas gdy w podgrupie pMMR była prawie identyczna jak w populacji ITT. Około 28% pacjentek pochodziło z regionu azjatyckiego, a 72% z regionów nieazjatyckich, co było spójne we wszystkich podgrupach. Większość pacjentek (77-85%) miała chorobę mierzalną wyjściowo. Stopień sprawności według skali ECOG był bardzo dobry (ocena 0) u większości pacjentek. W populacji ITT około 65-70% pacjentek miało stopień sprawności ECOG 0, a pozostałe 30-35% - ECOG 1. W podgrupie dMMR obserwowano większe zróżnicowanie między ramionami (50-69% dla ECOG 0) i ogólnie większy odsetek pacjentek charakteryzował się stopniem sprawności 1 w porównaniu z pacjentkami pMMR, przy czym podgrupa pMMR była bardzo zbliżona do populacji ITT pod względem rozkładu oceny ECOG.

Analizując status choroby, około 52-53% pacjentek w populacji ITT miało chorobę nawrotową, 5-7% nowo zdiagnozowaną chorobę w stopniu III, a 40-42% nowo zdiagnozowaną chorobę w stopniu IV. W podgrupie dMMR odsetek pacjentek z chorobą nawrotową był nieco wyższy (51-57%), a w podgrupie pMMR bardzo zbliżony do populacji ITT. Jeśli chodzi o typ histologiczny nowotworu, w populacji ITT dominował rak endometrioidny (58-64%), następnie surowiczy (18-24%) i mięsakorak (5-9%). W podgrupie dMMR zdecydowanie przeważał typ endometrioidny (72-94%), podczas gdy w podgrupie pMMR rozkład był bardziej zbliżony do populacji ITT, z nieco wyższym odsetkiem raka surowiczego (22-29%).

Okolo 80% pacjentek w populacji ITT charakteryzowało się brakiem deficytu MMR, a 20% miało status dMMR. Status PD-L1 był dodatni (wynik TAP $\geq 1\%$) u 63-71% pacjentek w populacji ITT, z wyższym odsetkiem w podgrupie dMMR (79-80%) w porównaniu do pMMR (59-69%). Mutacje HRR (ang. *Homologous Recombination Repair*) były obecne u 11-16% pacjentek w populacji ITT, z wyraźnie wyższym odsetkiem w podgrupie dMMR (26-38%) w porównaniu do pMMR (7-11%).

Okolo 21-23% pacjentek w populacji ITT przeszło wcześniejszą chemioterapię, z niższym odsetkiem w podgrupie dMMR (8-13%) w porównaniu do pMMR (23-26%). Wcześniejsza radioterapia dotyczyła 29-36% pacjentek, a zabieg chirurgiczny cytoredukcyjny przeszło 84-87% pacjentek, co było podobne we wszystkich podgrupach.

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

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia pacjentek do proponowanego programu lekowego z najważniejszymi kryteriami włączenia do badania RCT *DUO-E*, w celu oceny stopnia reprezentacji potencjalnej populacji programu w odnalezionym badaniu klinicznym.

Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego oraz do badania *DUO-E*.

Kryteria włączenia do programu lekowego	Kryteria włączenia do badania <i>DUO-E</i>	Zgodność kryteriów
Kryteria odnośnie jednostki chorobowej		
- potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (w stopniu III lub IV) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka endometrialnego - potwierdzenie statusu MMR/MSI guza zwalidowanym testem: - w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platynę a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem: zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite instability high</i>, MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego,	- histologicznie potwierdzona diagnoza nabłonkowego raka endometrium; dozwolone były wszystkie typy histologiczne, w tym mięsakoraki, ale mięsaki (<i>sarcoma</i>) nie były dozwolone - rak endometrium w jednej z następujących kategorii: - Nowo zdiagnozowana choroba w stadium III (mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST [wersja 1.1] po operacji lub biopsji diagnostycznej) - Nowo zdiagnozowana choroba w stadium IV (niezależnie od statusu po operacji lub biopsji diagnostycznej) - Nawrót choroby (mierzalna lub niemierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1), w przypadku gdy możliwość wyleczenia samą operacją lub w połączeniu z innymi metodami jest mała - Dostępna próbka guza utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE) z	Kryteria zgodne

Kryteria włączenia do programu lekowego	Kryteria włączenia do badania DUO-E	Zgodność kryteriów
- w przypadku leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą platyny a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair proficient</i>, pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. <i>microsatellite stable</i>, bez MSI-H). Identyfikacja statusu wymagana przed włączeniem leczenia podtrzymującego. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST	lokalizacji miejscowej lub przerzutowej, odpowiednia do oceny statusu MMR za pomocą panelu immunohistochemicznego Ventana MMR. Zgodnie z lokalnymi przepisami wszyscy pacjenci muszą wyrazić zgodę na pobranie próbki guza i testowanie MMR. Próbkę musi zostać wysłana w okresie skryningu, a ważne wyniki testu MMR (<i>proficient/deficient</i>) muszą być dostępne przed randomizacją w 1. dniu 1. cyklu.	
Kryteria odnośnie wcześniejszego leczenia		
- niestosowanie wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego na etapie choroby zaawansowanej. U pacjentów z nawrotem choroby dopuszczalne jest wcześniejsze leczenie uzupełniające (równoczesne lub następowe z chemioradioterapią) jeśli do progresji doszło po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii - wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne	- Brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego pierwszej linii. Dla pacjentek z chorobą nawrotową dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe tylko wtedy, gdy było ono podawane w kontekście adiuwantowym (jako część wstępnego/adiuwantowego leczenia przeciwnowotworowego, które może być równoczesne lub następujące po chemoradioterapii) i upłynęło co najmniej 12 miesięcy od daty ostatniej dawki systemowego leczenia przeciwnowotworowego do daty kolejnego nawrotu - Jakakolwiek równoczesna chemioterapia, terapia eksperymentalna, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka nie były dozwolone. Równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w leczeniu stanów niezwiązanych z rakiem (np. terapia zastępcza hormonami) jest akceptowalne. Wcześniejszą terapię hormonalną w leczeniu raka należy prze-rwać co najmniej 7 dni przed pierwszą dawką ocenianego leku	Kryteria zgodne W badaniu DUO-E przedstawiono wyniki poszczególnych ocenianych schematów leczenia w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MMR.
Pozostałe kryteria		
- wiek 18 lat i powyżej - stan sprawności 0-2 według skali ECOG - nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	- Kobiety w wieku ≥ 18 lat w momencie skryningu - Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania	Kryteria częściowo zgodne W badaniu DUO-E nie uwzględniono ECOG 2

Kryteria włączenia do programu lekowego	Kryteria włączenia do badania DUO-E	Zgodność kryteriów
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL - nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; - zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	- Oczekiwana długość życia co najmniej 16 tygodni - Kobiety po menopauzie lub z dowodami na brak ciąży: negatywny test ciążowy z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed 1. dniem 1. cyklu i potwierdzony przed leczeniem w 1. dniu 1. cyklu. Kobiety będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Następujące wymagania wiekowe mają zastosowanie: - Kobiety <50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu egzogennych terapii hormonalnych oraz jeśli mają poziomy hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego w zakresie menopauzalnym wg wytycznych danego ośrodka - Kobiety ≥50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych, miały menopauzę wywołaną promieniowaniem z ostatnią miesiączką >1 rok temu lub miały menopauzę wywołaną chemioterapią z ostatnią miesiączką >1 rok temu. - Kobiety, które są chirurgicznie sterylne (tj. bilateralna salpingektomia, bilateralna ovariectomia lub całkowita histerektomia) są kwalifikowane. - Masa ciała >30 kg. - Odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego, zdefiniowana jako: - Hemoglobina (Hb) ≥10,0 g/dl - Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) ≥1,5 × 10⁹/l - Liczba płytek krwi ≥100 × 10⁹/l - Bilirubina w surowicy ≤1,5 × górnej granicy normy (GGN). To nie dotyczy pacjentek z potwierdzonym zespołem Gilberta, które były dopuszczone do badania po konsultacji z lekarzem prowadzącym. - ALT i AST ≤2,5 × GGN; dla pacjentek z przerzutami do wątroby ALT i AST ≤5 × ULN. - Mierzony klirens kreatyniny (CrCl) >51 mL/min lub obliczony CrCl >51 mL/min według metody Cockcroft-Gault (przy użyciu rzeczywistej masy ciała), testu 24-godzinnego moczu lub innego zwalidowanego testu zgodnie z lokalną praktyką, np.: szacowany CrCl = (140 – wiek [lata]	

Kryteria włączenia do programu lekowego	Kryteria włączenia do badania <i>DUO-E</i>	Zgodność kryteriów
	$\times \text{waga [kg]} \times 0,85) / (72 * \text{kreatynina w surowicy (mg/dl)})$	

W zakresie kryteriów odnośnie wymagań co do jednostki chorobowej, populacje w proponowanym programie lekowym oraz w badaniu *DUO-E* były ze sobą zgodne. W obu przypadkach uwzględniano kobiety z rakiem endometrium (potwierdzonym histologicznie), o dowolnym typie histologicznym, z wykluczeniem mięsaka. W programie wymagana jest choroba mierzalna, podobnie w badaniu klinicznym *DUO-E*, przy czym dla niektórych kwalifikowanych kategorii nowotworu dopuszczano również pacjentki z chorobą niemierzalną. Zarówno w programie, jak i w badaniu wymagano określenia statusu MMR kwalifikowanych pacjentek, przy czym w programie sprecyzowano, że pacjentki kierowane do leczenia durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie kontynuacji leczenia podtrzymującego durwalumabem w monoterapii musiały mieć status dMMR, natomiast pacjentki kierowane do terapii durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie leczenia skojarzonego durwalumabem i olaparybem musiały mieć status pMMR. W badaniu *DUO-E* przedstawiono wyniki poszczególnych ocenianych schematów leczenia w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu MMR.

Zarówno do programu, jak i do badania *DUO-E* kwalifikowane są pacjentki nie otrzymujące wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego nowotworu – w obu przypadkach, dopuszczano zastosowanie wcześniej leczenia uzupełniającego (adiuwantowego). W programie lekowym dopuszczono wcześniejsze stosowanie terapii hormonalnych – podobnie w badaniu *DUO-E*, przy czym zaznaczono, że w badaniu leczenie hormonalne należało zakończyć na co najmniej 7 dni przed pierwszą dawką ocenianego leku.

Również pozostałe kryteria włączenia były zgodne pomiędzy programem lekowym a badaniem *DUO-E*, obejmując wymóg pełnoletności uwzględnianych pacjentek, brak innych nowotworów, odpowiednią czynność narządów, brak innych schorzeń będących przeciwwskazaniem do stosowania leczenia durwalumabu, a także wykluczenie ciąży i konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie leczenia. Natomiast w badaniu nie uwzględniono pacjentek z ECOG 2. W badaniu *DUO-E* dodatkowo wymagano oczekiwanej długości życia co najmniej 16 tygodni.

Biorąc pod uwagę powyższe zestawienie, populacja uwzględniona w badaniu klinicznym *DUO-E* w dobrym stopniu reprezentuje populację kobiet, które będą uwzględniane w proponowanym programie lekowym i ogólnie reprezentuje populację kobiet z rakiem endometrium kwalifikujących się do leczenia

durwalumabem. Wyniki badania pozwolą więc na wiarygodną ocenę skuteczności leczenia durwalumabem w populacji, która docelowo będzie leczona tym lekiem w ramach proponowanego programu.

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

W badaniu *DUO-E* ogółem prowadzony dwa etapy leczenia – fazę, w ramach której stosowano chemioterapię, oraz fazę leczenia podtrzymującego. Pacjentki poddano randomizacji do trzech ramion badania: ramienia oceniającego chemioterapię stosowaną z durwalumabem, a następnie terapię podtrzymującą durwalumabem skojarzonym z olaparybem (DUR+OLA+CP), ramienia w którym oceniano chemioterapię skojarzoną z durwalumabem, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem (DUR+CP), oraz ramienia w ramach którego pacjentki otrzymywały jedynie chemioterapię (CP). Szczegółowe informacje odnośnie leków stosowanych w ramach każdego z tych ramion podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniu *DUO-E*.

Etap leczenia	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Faza chemioterapii	- Chemioterapia oparta na karboplatynie i paklitakselu stosowana przez 6 cykli leczenia - Karboplatyna: podawana w dawce ustalonej na podstawie docelowej wartości pola pod krzywą stężenia od czasu wynoszącej 5-6 mg/ml × min, podawana w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie - Paklitaksel: 175 mg/m², podawany w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie		
	Durwalumab podawany dożylnie w dawce 1120 mg raz na 3 tygodnie		Placebo dla durwalumabu, podawane dożylnie raz na 3 tygodnie
Faza leczenia podtrzymującego	- Durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie - Olaparyb podawany w tabletkach 2 razy dziennie w dawce 300 mg	- Durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie - Placebo dla olaparybu podawane w tabletkach 2 razy dziennie	- Placebo dla durwalumabu podawane dożylnie w dawce raz na 4 tygodnie - Placebo dla olaparybu podawane w tabletkach 2 razy dziennie

W badaniu *DUO-E* wszystkie pacjentki otrzymywały chemioterapię opartą na platynie (karboplatyna: podawana dożylnie w dawce ustalonej na podstawie docelowego pola pod krzywą stężenia od czasu, 5 lub 6 mg/ml/min raz na 3 tygodnie; paklitaksel: 175 mg/m² raz na 3 tygodnie, podawany dożylnie), którą stosowano przez 6 trzytygodniowych cykli. Pacjentki otrzymujące jedynie chemioterapię stanowiły

ramię kontrolne badania. W pozostałych ramionach wraz z chemioterapią podawano również durwalumab, dożylnie w dawce 1120 mg również raz na 3 tygodnie.

Po zakończeniu cykli leczenia chemioterapią, pacjentki bez progresji choroby (oraz spełniające dodatkowe kryteria, przedstawione w rozdziale opisującym kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów) przechodziły do fazy leczenia podtrzymującego. Faza leczenia podtrzymującego rozpoczynała się po około 3-9 tygodni od ostatniego wlewu chemioterapii. W ramach tej fazy pacjentki (poza grupą kontrolną) otrzymywały durwalumab w dawce 1500 mg podawany dożylnie raz na 4 tygodnie, a w grupie z olaparybem dodatkowo stosowano olaparyb doustnie w postaci tabletek, podawanych dwa razy dziennie w dawce 300 mg. Aby utrzymać zaślepienie, w ramionach bez danej terapii stosowano placebo dopasowane wyglądem i częstotliwością podawania do nieobecnego w danym ramieniu leku.

Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby w badaniach radiologicznych (RECIST v1.1, ocena badacza), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia.

5.4 Skuteczność kliniczna

W ramach analizy skuteczności klinicznej analizowano punkty końcowe raportowane w publikacji *Westin 2024*, a także w odnalezionych doniesieniach konferencyjnych. Dodatkowe dane, nie raportowane w tych wymienionych źródłach (ocena jakości życia, wyniki w podgrupach dla OS) zaczerpnięto z opracowania *EPAR 2024*. W tabeli poniżej podsumowano punkty końcowe opisane w niniejszej analizie, wraz z ich definicją.

Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności klinicznej w badaniu *DUO-E*.

Punkt końcowy	Źródło danych	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	<i>Westin 2024</i> (dodatkowe wyniki w podgrupach w doniesieniach <i>Chon 2024</i> i <i>Van Nieuwenhuysen 2024a</i>)	- PFS definiowano jako czas od randomizacji do progresji choroby według kryteriów RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny - Głównymi punktami końcowymi badania były oceny PFS dla porównań DUR+CP vs CP oraz DUR+OLA+CP vs CP, w ocenie badaczy; ocena niezależnej komisji była wykonana w ramach analizy wrażliwości
Przeżycie całkowite (OS)	<i>Westin 2024</i> , doniesienie <i>Baurian 2024</i> (dodatkowe wyniki w podgrupach w dokumencie <i>EPAR 2024</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Doniesienie <i>Van Nieuwenhuysen 2024</i>	- Obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi według kryteriów RECIST v1.1, wśród pacjentek z wyjściowo mierzalną chorobą - W ramach oceny odpowiedzi prowadzono również ocenę czasu do wystąpienia odpowiedzi, definiowanego jako czas od randomizacji do pojawienia się odpowiedzi, oraz czas trwania odpowiedzi, definiowany jako czas od pierwszego potwierdzenia całkowitej lub częściowej odpowiedzi do momentu progresji lub cenzorowania PFS
Czas do zakończenia leczenia (TDT)	Doniesienie <i>Van Nieuwenhuysen 2024</i>	Czas od randomizacji do zakończenia leczenia
Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS2)	Doniesienie <i>Baurian 2024</i>	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby podczas kolejnej terapii stosowanej po zakończeniu leczenia ocenianego w badaniu
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	Doniesienie <i>Baurian 2024</i>	Czas od randomizacji do momentu wprowadzenia pierwszej z kolejnych po ocenianych w badaniu terapii
Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST)	Doniesienie <i>Baurian 2024</i>	Czas od randomizacji do momentu wprowadzenia drugiej z kolejnych po ocenianych w badaniu terapii
Jakość życia	Dokument <i>EPAR 2024</i>	Zmiany wyniku wybranych skal narzędzi EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-EN24 (szczegóły

Punkt końcowy	Źródło danych	Definicja
		kwestionariuszy przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy)

W ramach przedstawienia wyników badania *DUO-E*, w pierwszej kolejności raportowano wyniki dla schematów stosowanych zgodnie z obecnym zaleceniem – DUR+CP wśród pacjentek dMMR, oraz DUR+OLA+CP wśród pacjentek z pMMR. Przedstawiono również wyniki analizy w całej analizowanej populacji badania dla obu tych schematów. Wyniki w podgrupach raportowano jedynie dla zgodnych schematów dla populacji dMMR oraz pMMR.

5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy było głównym punktem końcowym badania *DUO-E*. W momencie odcięcia danych dla analizy przedstawionej w publikacji *Westin 2024* (12 kwietnia 2023 roku) odnotowano łącznie 312 zdarzeń (65% dojrzałość wyników) dla porównania DUR+CP vs CP oraz 299 (62% dojrzałość wyników) dla porównania DUR+OLA+CP, a więc osiągnięto zakładaną dojrzałość wyników do przeprowadzenia głównej analizy. W momencie analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 (zakres: 0,0-29,1) miesięcy w grupie durwalumabu, 15,4 (zakres: 0,0-31,7) miesięcy w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 (zakres: 0,0-31,6) w grupie kontrolnej chemioterapii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny PFS według interwencji stosowanych zgodnie z obecnymi zaleceniami, czyli DUR+CP w populacji dMMR, oraz DUR+OLA+CP w populacji pMMR.

Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Westin 2024*).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	15 (32,6%)	25 (51,0%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	7,0 (6,7; 14,8)
HR (95% CI) vs CP^	0,42 (0,22; 0,80)	
6-miesięczne PFS (95% CI)	90,6% (76,9%; 96,4%)	73,1% (56,6%; 84,2%)
12-miesięczne PFS (95% CI)	67,9% (51,1%; 80,0%)	43,3% (27,3%; 58,3%)
18-miesięczne PFS (95% CI)	67,9% (51,1%; 80,0%)	31,7% (16,7%; 47,9%)
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	108 (56,5%)	148 (77,1%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	15,0 (12,4; 18,0)	9,7 (9,2; 10,1)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,57 (0,44; 0,73)	
6-miesięczne PFS (95% CI)	83,1% (77,0%; 87,7%)	84,4% (78,4%; 88,9%)
12-miesięczne PFS (95% CI)	59,4% (52,0%; 66,0%)	40,8% (33,6%; 47,8%)
18-miesięczne PFS (95% CI)	42,0% (34,1%; 49,6%)	20,0% (14,1%; 26,7%)

[^] w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,97 (95% CI: 0,49; 1,98), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,76 (95% CI: 0,59; 0,99).

Wśród populacji pacjentek z dMMR, durwalumab dodany do chemioterapii opartej na platynie, a następnie stosowany w leczeniu podtrzymującym, istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii: HR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,80). Mediana PFS w grupie DUR+CP nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 7,0 (95% CI: 6,7; 14,8) miesięcy. Szacowane przeżycie pacjentek bez zdarzeń progresji po 18 miesiącach wynosiło 67,9% (95% CI: 51,1%; 80,0%) w grupie durwalumabu, oraz jedynie 31,7% (95% CI: 16,7%; 47,9%) w grupie kontrolnej.

Podobnie, pacjentki z pMMR uzyskiwały istotną korzyść z zastosowania schematu DUR+OLA+CP, w porównaniu do stosowania samej chemioterapii – schemat ten znacząco zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu w stosunku do samej chemioterapii, HR = 0,57 (95% CI: 0,44; 0,73), a mediana PFS była dłuższa wśród pacjentek otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią o około 5 miesięcy w porównaniu z samą chemioterapią: 15,0 (95% CI: 12,4; 18,0) vs 9,7 (95% CI: 9,2; 10,1) miesięcy. Szacowany odsetek pacjentek przeżywających dłużej niż 18 miesięcy bez zdarzeń progresji lub zgonu był ponad dwukrotnie większy u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie chemioterapię: 42,0% (95% CI: 34,1%; 49,6%) vs 20,0% (95% CI: 14,1%; 26,7%).

W tabeli poniżej zebrano również wyniki dla populacji ITT ocenianej w badaniu DUO-E.

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (Westin 2024).

Oceniany element	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Populacja ITT, ocena badacza (główny punkt końcowy)			
Liczba pacjentów	239	238	241

Oceniany element	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	126 (52,7%)	139 (58,4%)	173 (71,8%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	15,1 (12,6; 20,7)	10,2 (9,7; 14,7)	9,6 (9,0; 9,9)
HR (95% CI) vs CP	0,55 (0,43; 0,69), p < 0,0001	0,71 (0,57; 0,89), p = 0,003	-
HR (95% CI) vs DUR+CP	0,78 (0,61; 0,99)	-	-
6-miesięczne PFS (95% CI)	83,9% (78,6%; 88,0%)	83,8% (78,4%; 88,0%)	82,5% (76,9%; 86,8%)
12-miesięczne PFS (95% CI)	61,5% (54,9%; 67,4%)	48,5% (41,8%; 54,9%)	41,1% (34,6%; 47,5%)
18-miesięczne PFS (95% CI)	46,3% (39,2%; 53,0%)	37,8% (31,0%; 44,5%)	21,7% (16,0%; 27,9%)
Populacja ITT, ocena niezależnej komisji (analiza wrażliwości)			
Liczba pacjentów	239	238	241
Zdarzenia progresji lub zgonu, n (%)	104 (43,5%)	123 (51,7%)	149 (61,8%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (15,0; NO)	12,6 (9,9; 18,0)	9,6 (8,8; 10,2)
HR (95% CI) vs CP	0,55 (0,42; 0,70)	0,74 (0,58; 0,94)	-

Zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji, obserwowano istotną statystycznie korzyść w obu ocenianych schematach zawierających durwalumab, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. W przypadku schematu DUR+OLA+CP, hazard względny PFS względem grupy kontrolnej wynosił 0,55 (95% CI: 0,43; 0,69), $p < 0,0001$, natomiast w przypadku porównania schematu DUR+CP z grupą kontrolną, hazard wynosił 0,71 (95% CI: 0,57; 0,89), $p = 0,003$. Wyniki oceny niezależnej komisji były bardzo zbliżone i prowadziły do takich samych wniosków. Analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych potwierdzały wyniki obserwowane w całej populacji ITT.

5.4.1.1 Analiza w podgrupach populacji dMMR

W ramach doniesień konferencyjnych *Chon 2024* oraz *Van Nieuwenhuysen 2024a* raportowano wyniki oceny PFS w wybranych pod względem charakterystyk wyjściowych podgrupach, wśród pacjentek z dMMR. Uzyskane wyniki dla schematu DUR+CP vs CP podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie DUO-E (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).

Podgrupa	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ogółem	15/46 (32,6%)	25/49 (51,0%)	0,64 (0,39; 1,05) p = 0,0780	-0,18 (-0,38; 0,01) p = 0,0639	0,42 (0,22; 0,80)

Podgrupa	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Status choroby					
Nowo diagnozowana	8/22 (36,4%)	12/24 (50,0%)	0,73 (0,37; 1,44) p = 0,3604	-0,14 (-0,42; 0,15) p = 0,3460	0,43 (0,17; 1,05)
Nawrotowa	7/24 (29,2%)	13/25 (52,0%)	0,56 (0,27; 1,16) p = 0,1197	-0,23 (-0,50; 0,04) p = 0,0940	0,42 (0,16; 1,03)
Region					
Azjatycki	5/14 (35,7%)	9/14 (64,3%)	0,56 (0,25; 1,24) p = 0,1519	-0,29 (-0,64; 0,07) p = 0,1147	-
Nie azjatycki	10/32 (31,3%)	16/35 (45,7%)	0,68 (0,36; 1,28) p = 0,2352	-0,14 (-0,37; 0,09) p = 0,2183	0,44 (0,19; 0,96)
Grupa wiekowa					
<65	7/25 (28,0%)	13/25 (52,0%)	0,54 (0,26; 1,12) p = 0,0978	-0,24 (-0,50; 0,02) p = 0,0740	0,41 (0,15; 1,01)
≥65	8/21 (38,1%)	12/24 (50,0%)	0,76 (0,39; 1,50) p = 0,4306	-0,12 (-0,41; 0,17) p = 0,4184	0,37 (0,14; 0,94)
Status HRRm					
Obecne HRRm	4/12 (33,3%)	8/15 (53,3%)	0,63 (0,25; 1,58) p = 0,3218	-0,20 (-0,57; 0,17) p = 0,2858	-
Brak HRRm	7/17 (41,2%)	11/21 (52,4%)	0,79 (0,39; 1,58) p = 0,5000	-0,11 (-0,43; 0,20) p = 0,4882	-
Nieznany	4/17 (23,5%)	6/13 (46,2%)	0,51 (0,18; 1,44) p = 0,2037	-0,23 (-0,56; 0,11) p = 0,1893	-
Nadekspresja PD-L1					
Obecna	12/37 (32,4%)	20/39 (51,3%)	0,63 (0,36; 1,10) p = 0,1067	-0,19 (-0,41; 0,03) p = 0,0896	0,41 (0,19; 0,84)
Brak	3/8 (37,5%)	4/8 (50,0%)	0,75 (0,24; 2,33) p = 0,6183	-0,13 (-0,61; 0,36) p = 0,6115	-
Nieznany status	0/1 (0,0%)	1/2 (50,0%)	0,50 (0,04; 7,10) p = 0,6087	-0,50 (-1,32; 0,32) p = 0,2348	-
Histologia					
Endometroidalna	10/33 (30,3%)	21/41 (51,2%)	0,59 (0,33; 1,08) p = 0,0851	-0,21 (-0,43; 0,01) p = 0,0613	0,41 (0,18; 0,85)
Surowicza	1/2 (50,0%)	0/2 (0,0%)	3,00 (0,19; 47,96) p = 0,4373	0,50 (-0,21; 1,21) p = 0,1649	-
Inna	4/11 (36,4%)	4/6 (66,7%)	0,55 (0,21; 1,43) p = 0,2183	-0,30 (-0,78; 0,17) p = 0,2086	-
Histologiczny stopień zaawansowania					
Niski (G1+G2)	10/28 (35,7%)	16/33 (48,5%)	0,74 (0,40; 1,35) p = 0,3250	-0,13 (-0,37; 0,12) p = 0,3092	0,54 (0,23; 1,17)

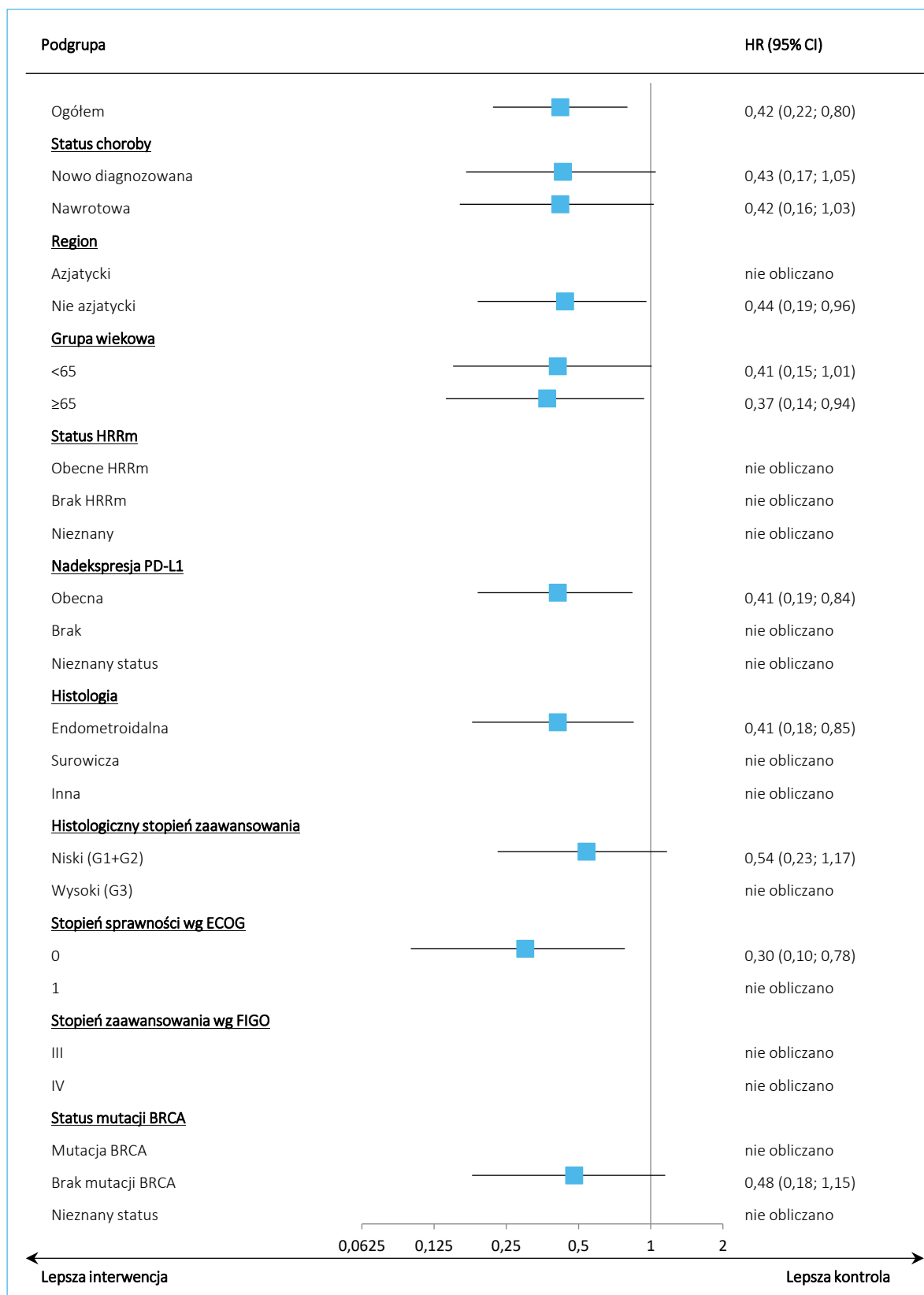
Podgrupa	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Wysoki (G3)	3/14 (21,4%)	8/12 (66,7%)	0,32 (0,11; 0,95) p = 0,0394	-0,45 (-0,79; -0,11) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0096	-
Stopień sprawności wg ECOG					
0	5/23 (21,7%)	16/29 (55,2%)	0,39 (0,17; 0,91) p = 0,0302	-0,33 (-0,58; -0,09) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0081	0,30 (0,10; 0,78)
1	10/23 (43,5%)	9/20 (45,0%)	0,97 (0,49; 1,89) p = 0,9201	-0,02 (-0,31; 0,28) p = 0,9202	-
Stopień zaawansowania wg FIGO					
III	1/7 (14,3%)	2/3 (66,7%)	0,21 (0,03; 1,56) p = 0,1279	-0,52 (-1,12; 0,07) p = 0,0834	-
IV	7/15 (46,7%)	10/21 (47,6%)	0,98 (0,49; 1,98) p = 0,9551	-0,01 (-0,34; 0,32) p = 0,9550	-
Status mutacji BRCA (Van Nieuwenhuysen 2024a)					
Mutacja BRCA	6/14 (42,9%)	6/9 (66,7%)	0,64 (0,30; 1,38) p = 0,2552	-0,24 (-0,64; 0,16) p = 0,2464	-
Brak mutacji BRCA	7/24 (29,2%)	15/32 (46,9%)	0,62 (0,30; 1,28) p = 0,1992	-0,18 (-0,43; 0,07) p = 0,1666	0,48 (0,18; 1,15)
Nieznany status	2/8 (25,0%)	4/8 (50,0%)	0,50 (0,13; 2,00) p = 0,3270	-0,25 (-0,71; 0,21) p = 0,2850	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych podgrupach obserwowano spójny kierunek efektu, co w całej populacji dMMR, i w większości analiz efekt był istotny statystycznie, podobnie jak w całej populacji dMMR. Z uwagi na małą liczebność niektórych wariantów oceny, nie dla każdej podgrupy udało się wyznaczyć wartość hazardu względnego.

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano także na wykresie poniżej.

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie DUO-E (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).



5.4.1.2 Analiza w podgrupach populacji pMMR

W doniesieniach konferencyjnych *Chon 2024* oraz *Van Nieuwenhuysen 2024a* odnaleziono wyniki oceny PFS w podgrupach wybranych pod względem charakterystyk wyjściowych. Wyniki dla pacjentek z populacji pMMR, otrzymujących schemat leczenia DUR+OLA+CP vs CP podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024a*).

Podgrupa	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ogółem	108/191 (56,5%)	148/192 (77,1%)	0,73 (0,63; 0,85) p < 0,0001	-0,21 (-0,30; -0,11) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001	0,57 (0,44; 0,73)
Status choroby					
Nowo diagnozowana	48/92 (52,2%)	69/91 (75,8%)	0,69 (0,55; 0,86) p = 0,0013	-0,24 (-0,37; -0,10) NNT = 5 (3; 10) p = 0,0006	0,46 (0,31; 0,66)
Nawrotowa	60/99 (60,6%)	79/101 (78,2%)	0,77 (0,64; 0,94) p = 0,0082	-0,18 (-0,30; -0,05) NNT = 6 (4; 20) p = 0,0059	0,69 (0,49; 0,96)
Region					
Azjatycki	33/54 (61,1%)	36/54 (66,7%)	0,92 (0,69; 1,22) p = 0,5486	-0,06 (-0,24; 0,13) p = 0,5472	0,78 (0,49; 1,26)
Nie azjatycki	75/137 (54,7%)	112/138 (81,2%)	0,67 (0,57; 0,80) p < 0,0001	-0,26 (-0,37; -0,16) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	0,50 (0,37; 0,67)
Grupa wiekowa					
<65	60/101 (59,4%)	77/99 (77,8%)	0,76 (0,63; 0,93) p = 0,0061	-0,18 (-0,31; -0,06) NNT = 6 (4; 18) p = 0,0043	0,65 (0,46; 0,91)
≥65	48/90 (53,3%)	71/93 (76,3%)	0,70 (0,56; 0,87) p = 0,0017	-0,23 (-0,36; -0,10) NNT = 5 (3; 11) p = 0,0008	0,49 (0,33; 0,71)
Status HRRm					
Obecne HRRm	11/21 (52,4%)	15/17 (88,2%)	0,59 (0,38; 0,92) p = 0,0211	-0,36 (-0,62; -0,10) NNT = 3 (2; 11) p = 0,0075	0,25 (0,10; 0,58)
Brak HRRm	70/118 (59,3%)	85/111 (76,6%)	0,77 (0,65; 0,93) p = 0,0058	-0,17 (-0,29; -0,05) NNT = 6 (4; 19) p = 0,0043	0,62 (0,45; 0,86)
Nieznany	27/52 (51,9%)	48/64 (75,0%)	0,69 (0,51; 0,93) p = 0,0154	-0,23 (-0,40; -0,06) NNT = 5 (3; 18) p = 0,0087	0,58 (0,36; 0,93)

Podgrupa	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Nadekspresja PD-L1					
Obecna	54/112 (48,2%)	94/124 (75,8%)	0,64 (0,51; 0,79) p < 0,0001	-0,28 (-0,40; -0,16) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001	0,44 (0,31; 0,61)
Brak	52/73 (71,2%)	53/67 (79,1%)	0,90 (0,74; 1,09) p = 0,2816	-0,08 (-0,22; 0,06) p = 0,2784	0,87 (0,59; 1,28)
Nieznany status	2/6 (33,3%)	1/1 (100,0%)	0,48 (0,13; 1,71) p = 0,2544	-0,67 (-1,36; 0,03) p = 0,0609	-
Histologia					
Endometroidalna	56/107 (52,3%)	71/98 (72,5%)	0,72 (0,58; 0,90) p = 0,0035	-0,20 (-0,33; -0,07) NNT = 5 (4; 14) p = 0,0023	0,60 (0,42; 0,85)
Surowicza	24/42 (57,1%)	43/52 (82,7%)	0,69 (0,52; 0,92) p = 0,0125	-0,26 (-0,44; -0,07) NNT = 4 (3; 14) p = 0,0058	0,46 (0,27; 0,76)
Inna	28/42 (66,7%)	34/42 (81,0%)	0,82 (0,64; 1,07) p = 0,1423	-0,14 (-0,33; 0,04) p = 0,1313	0,64 (0,38; 1,06)
Histologiczny stopień zaawansowania					
Niski (G1+G2)	48/90 (53,3%)	64/87 (73,6%)	0,73 (0,58; 0,91) p = 0,0063	-0,20 (-0,34; -0,06) NNT = 5 (3; 16) p = 0,0042	0,68 (0,46; 0,98)
Wysoki (G3)	45/77 (58,4%)	66/84 (78,6%)	0,74 (0,60; 0,93) p = 0,0081	-0,20 (-0,34; -0,06) NNT = 5 (3; 17) p = 0,0051	0,46 (0,31; 0,67)
Stopień sprawności wg ECOG					
0	74/135 (54,8%)	96/127 (75,6%)	0,73 (0,60; 0,87) p = 0,0005	-0,21 (-0,32; -0,10) NNT = 5 (4; 11) p = 0,0003	0,61 (0,45; 0,82)
1	34/56 (60,7%)	52/65 (80,0%)	0,76 (0,60; 0,97) p = 0,0262	-0,19 (-0,35; -0,03) NNT = 6 (3; 32) p = 0,0186	0,49 (0,31; 0,77)
Stopień zaawansowania wg FIGO					
III	4/11 (36,4%)	7/10 (70,0%)	0,52 (0,22; 1,25) p = 0,1450	-0,34 (-0,74; 0,07) p = 0,1009	-
IV	42/78 (53,9%)	61/79 (77,2%)	0,70 (0,55; 0,88) p = 0,0030	-0,23 (-0,38; -0,09) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0015	0,49 (0,33; 0,72)
Status mutacji BRCA (Van Nieuwenhuysen 2024a)					
Mutacja BRCA	7/14 (50,0%)	11/13 (84,6%)	0,59 (0,33; 1,05) p = 0,0718	-0,35 (-0,67; -0,02) NNT = 3 (2; 53) p = 0,0381	-

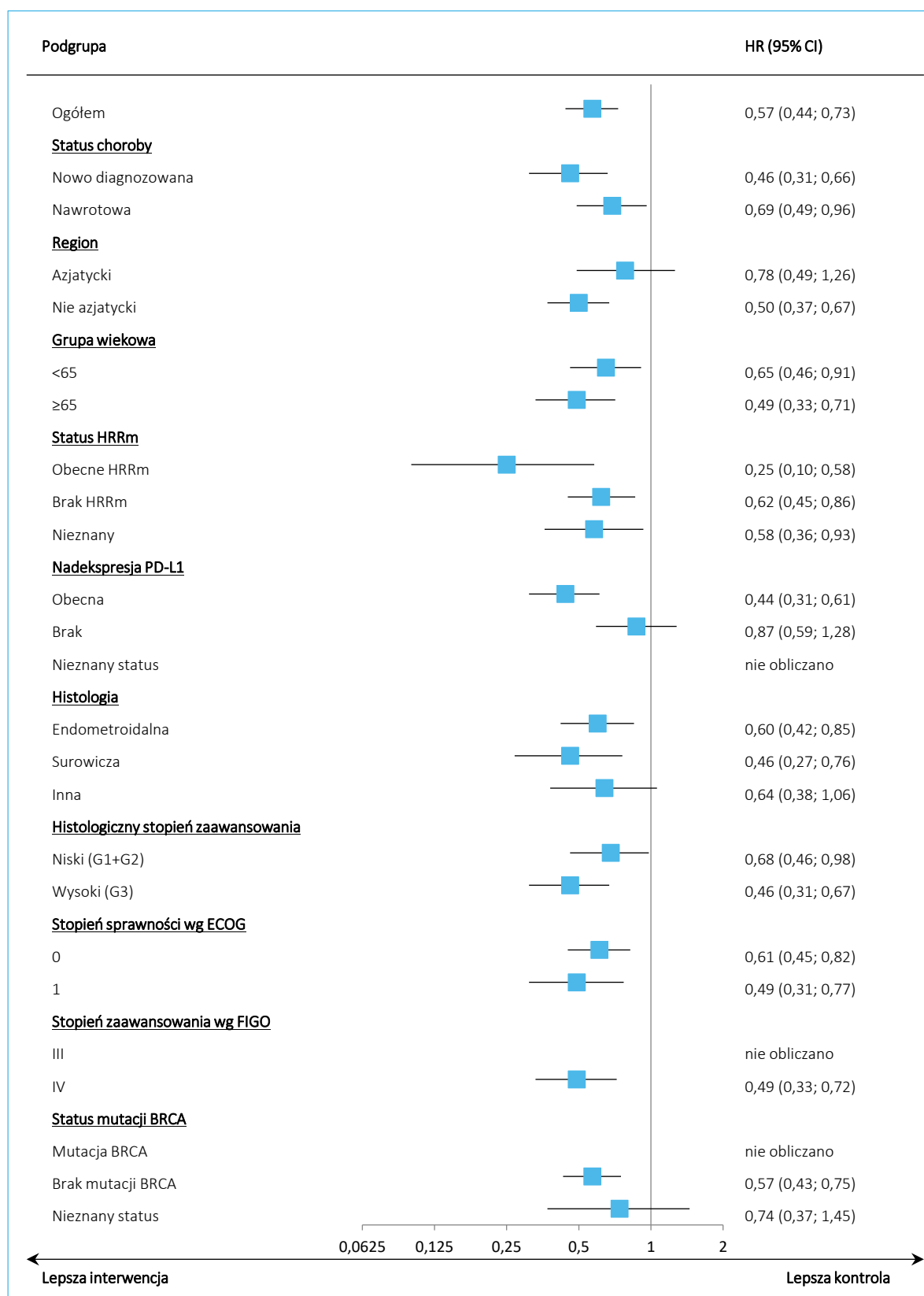
Podgrupa	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Brak mutacji BRCA	87/152 (57,2%)	116/149 (77,9%)	0,74 (0,63; 0,86) p = 0,0002	-0,21 (-0,31; -0,10) NNT = 5 (4; 10) p < 0,0001	0,57 (0,43; 0,75)
Nieznany status	14/25 (56,0%)	21/30 (70,0%)	0,80 (0,53; 1,22) p = 0,2966	-0,14 (-0,39; 0,11) p = 0,2809	0,74 (0,37; 1,45)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kierunek efektu obliczonego w poszczególnych podgrupach był spójny z tym obserwowanym dla całej analizowanej populacji pMMR i w większości przypadków, podobnie jak w całej populacji pMMR, wynik był znamieny statystycznie. Wyniki analizy w podgrupach potwierdzały więc korzystny, istotny efekt durwalumabu w zmniejszaniu ryzyka progresji lub zgonu w danym czasie.

Uzyskane wyniki podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).



5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Analiza interim przeżycia całkowitego w ramach badania *DUO-E* została przeprowadzona w momencie wykonania głównej analizy PFS – dane w momencie tej analizy nie były dojrzałe, ogółem do momentu odcięcia danych odnotowano jedynie 199 (28%) zgonów w całej analizowanej populacji. W przypadku pacjentów poddanych ocenie OS w ramach tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 (zakres: 2,1-33,0) miesięcy w grupie DUR+CP, 18,7 (zakres: 1,1-33,4) miesięcy w grupie DUR+OLA+CP, oraz 18,6 (zakres: 0,5-32,9).

Informacje odnośnie wyników analizy przeżycia całkowitego wśród pacjentek z populacji dMMR oraz pMMR odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Baurian 2024*. Wyniki dla schematu DUR+CP vs CP wśród chorych z dMMR oraz dla schematu DUR+OLA+CP vs CP wśród chorych z pMMR podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Baurian 2024*)

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia zgonu, n (%)	7 (15,2%)	18 (36,7%)
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	23,7 (16,9; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,34 (0,17; 0,79)	
12-miesięczne OS (95% CI)	91,2%	74,4%
18-miesięczne OS (95% CI)	86,1%	65,8%
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia zgonu, n (%)	46 (24,1%)	64 (33,3%)
Mediana OS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,9 (25,1; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,69 (0,47; 1,00)	
12-miesięczne OS (95% CI)	87,3%	81,0%
18-miesięczne OS (95% CI)	76,9%	69,9%

[^] w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,84 (95% CI: 0,27; 2,52), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,75 (95% CI: 0,51; 1,11).

W populacji pacjentek z deficytem MMR, w której porównano terapię durwalumabem skojarzoną z chemioterapią z samą chemioterapią, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu durwalumabu: HR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,79), liczba zdarzeń zgonu 15,2% vs 36,7%. Mediana przeżycia

nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 23,7 (95% CI: 16,9; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 86,1% w DUR+CP oraz 65,8% w CP.

Wśród pacjentek z pMMR, otrzymujących schemat durwalumabu skojarzonego z olaparybem (dodanych do chemioterapii) w porównaniu z samą chemioterapią obserwowano 24,1% vs 33,3% zgonów, różnice między grupami nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00) – wynik znajdował się na granicy. Mediana przeżycia w grupie ocenianej interwencji nie została osiągnięta, natomiast w grupie chemioterapii wynosiła 25,9 (95% CI: 25,1; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 76,9% w DUR+CP+OLA oraz 69,9% w CP.

Wyniki dla populacji ITT, raportowane w publikacji *Westin 2024*, podsumowano z kolei w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (*Westin 2024*).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja ITT: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	238	241
Zdarzenia zgonu, n (%)	65 (27,3%)	82 (34,0%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,9 (23,9; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,77 (0,56; 1,07), p = 0,120	
6-miesięczna OS (95% CI)	93,7%	91,2%
12-miesięczna OS (95% CI)	84,2%	79,7%
18-miesięczna OS (95% CI)	74,6%	69,0%
Populacja ITT: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	239	241
Zdarzenia zgonu, n (%)	52 (21,8%)	82 (43,0%)
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,9 (23,9; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,59 (0,42; 0,83), p = 0,003	
6-miesięczne OS (95% CI)	95,8%	91,2%
12-miesięczne OS (95% CI)	93,7%	79,7%
18-miesięczne OS (95% CI)	79,4%	69,0%

[^] w porównaniu ramion DUR+OLA+CP vs DUR+CP w populacji ITT HR = 0,77 (95% CI: 0,53; 1,10).

W całej analizowanej populacji badania *DUO-E* nie obserwowano znamiennych różnic w przeżyciu pacjentek pomiędzy grupą otrzymującą schemat DUR+CP a grupą kontrolną, HR = 0,77 (95% CI: 0,56; 1,07),

$p = 0,120$, natomiast w porównaniu schematu DUR+OLA+CP z samą chemioterapią odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu w danym czasie: $HR = 0,59$ (95% CI: 0,42; 0,83), $p = 0,003$.

5.4.2.1 Analiza w podgrupach populacji dMMR

W dokumencie *EPAR 2024* odnaleziono informacje o dodatkowej analizie przeżycia całkowitego w populacji dMMR, w podziale na dalsze podgrupy wyróżnione względem obecności nadekspresji PD-L1, statusu mutacji HRR oraz mutacji BRCA. Uzyskane dane dla porównania DUR+CP vs CP (właściwego dla populacji dMMR) podsumowano w tabeli poniżej. Hazardy względne w tej analizie nie były prezentowane, jeśli liczba zdarzeń dla danego porównania była niższa niż 20.

Tabela 21. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie *DUO-E* (EPAR 2024).

Podgrupa	DUR+CP n/N (%) mediana (95% CI)	CP n/N (%) mediana (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ogółem	7/46 (15,2%) NO (NO; NO)	18/49 (36,7%) 23,7 (16,9; NO)	0,41 (0,19; 0,90) $p = 0,0258$	-0,22 (-0,39; -0,04) NNT = 5 (3; 23) $p = 0,0133$	0,34 (0,13; 0,79)[^]
Nadekspresja PD-L1					
Obecna	3/37 (8,1%) NO (NO; NO)	16/39 (41,0%) 23,7 (15,5; NO)	0,20 (0,06; 0,62) $p = 0,0056$	-0,33 (-0,51; -0,15) NNT = 4 (2; 7) $p = 0,0003$	0,26 (0,08; 0,66)
Brak	2/8 (25,0%) NO (NO; NO)	1/8 (12,5%) NO (NO; NO)	2,00 (0,22; 17,89) $p = 0,5353$	0,13 (-0,25; 0,50) $p = 0,5164$	-
Status HRRm					
Obecne HRRm	3/12 (25,0%) NO (NO; NO)	3/15 (20,0%) NO (NO; NO)	1,25 (0,31; 5,11) $p = 0,7562$	0,05 (-0,27; 0,37) $p = 0,7578$	-
Brak HRRm	1/17 (5,9%) NO (NO; NO)	10/21 (47,6%) 20,3 (7,6; NO)	0,12 (0,02; 0,87) $p = 0,0359$	-0,42 (-0,66; -0,18) NNT = 3 (2; 6) $p = 0,0007$	-
Nieznany	3/17 (17,7%) NO (NO; NO)	5/13 (38,5%) NO (NO; NO)	0,46 (0,13; 1,58) $p = 0,2166$	-0,21 (-0,53; 0,11) $p = 0,2032$	-
Status mutacji BRCA					
Mutacja BRCA	2/5 (40,0%) NO (NO; NO)	2/5 (40,0%) 23,7 (5,9; NO)	1,00 (0,22; 4,56) $p = 1,0000$	0,00 (-0,61; 0,61) $p = 1,0000$	-
Brak mutacji BRCA	2/24 (8,3%) NO (NO; NO)	11/31 (35,5%) NO (NO; NO)	0,23 (0,06; 0,96) $p = 0,0439$	-0,27 (-0,47; -0,07) NNT = 4 (3; 15) $p = 0,0083$	-
Nieznany status	3/17 (17,7%) NO (NO; NO)	5/13 (38,5%) NO (NO; NO)	0,46 (0,13; 1,58) $p = 0,2166$	-0,21 (-0,53; 0,11) $p = 0,2032$	-

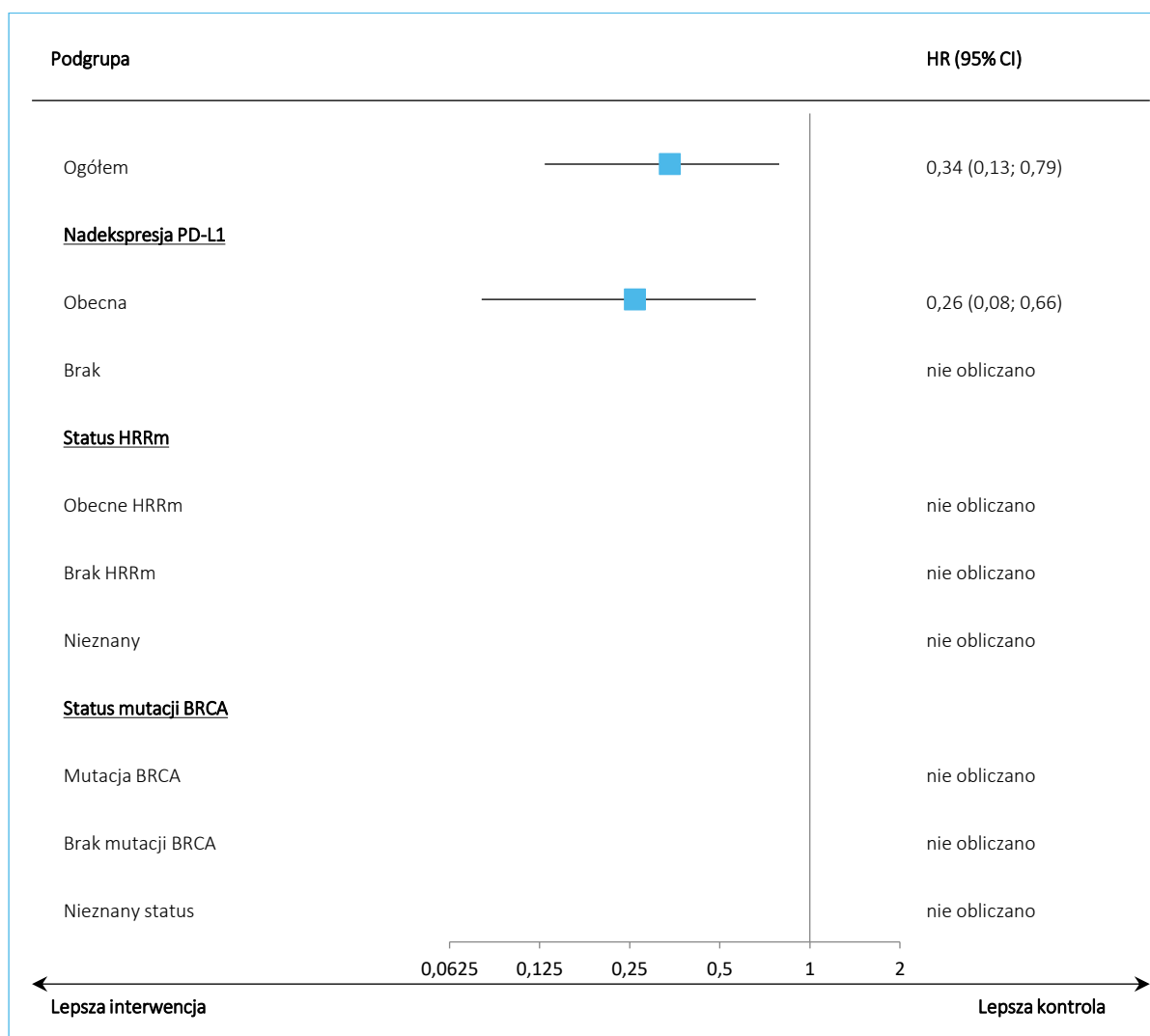
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ raportowany w dokumencie *EPAR 2024* HR dla całej analizowanej populacji różni się nieco od wartości podanej w publikacji, w zakresie dolnego przedziału ufności (0,17 w doniesieniu *Baurian 2024* vs 0,13 w dokumencie *EPAR 2024*), przy takiej samej raportowanej liczbie zdarzeń i medianach przeżycia; rozbieżności nie wpływają na interpretację wyniku.

Ogółem, w większości podgrup obserwowano podobne zależności, co w całej analizowanej populacji – w grupie otrzymującej terapię skojarzoną durwalumabu i chemioterapii obserwowano mniej zgonów, niż w grupie otrzymującej samą chemioterapię – w większości przypadków niewielka liczba zdarzeń nie pozwoliła na wyznaczenie hazardu względnego. Parametr ten obliczono jedynie dla pacjentek z nadekspresją PD-L1 – wskazywał on na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu terapii skojarzonej, podobnie jak w całej analizowanej populacji: HR = 0,26 (95% CI: 0,08; 0,66).

Analizę w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*EPAR 2024*).



5.4.2.2 Analiza w podgrupach populacji pMMR

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo analizę przeżycia całkowitego wśród pacjentek z populacji pMMR, w podziale na dalsze podgrupy wyróżnione według obecności nadmiernej ekspresji PD-L1, statusu mutacji HRR oraz mutacji BRCA – dane te raportowano w dokumencie *EPAR 2024*. Podsumowano wyniki dla porównania schematów DUR+OLA+CP vs CP, które jest właściwe dla populacji pacjentek z pMMR. Przedstawiano hazardy względne dla danego porównania jedynie wtedy, gdy liczba odnotowanych zdarzeń była większa niż 20.

Tabela 22. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (*EPAR 2024*).

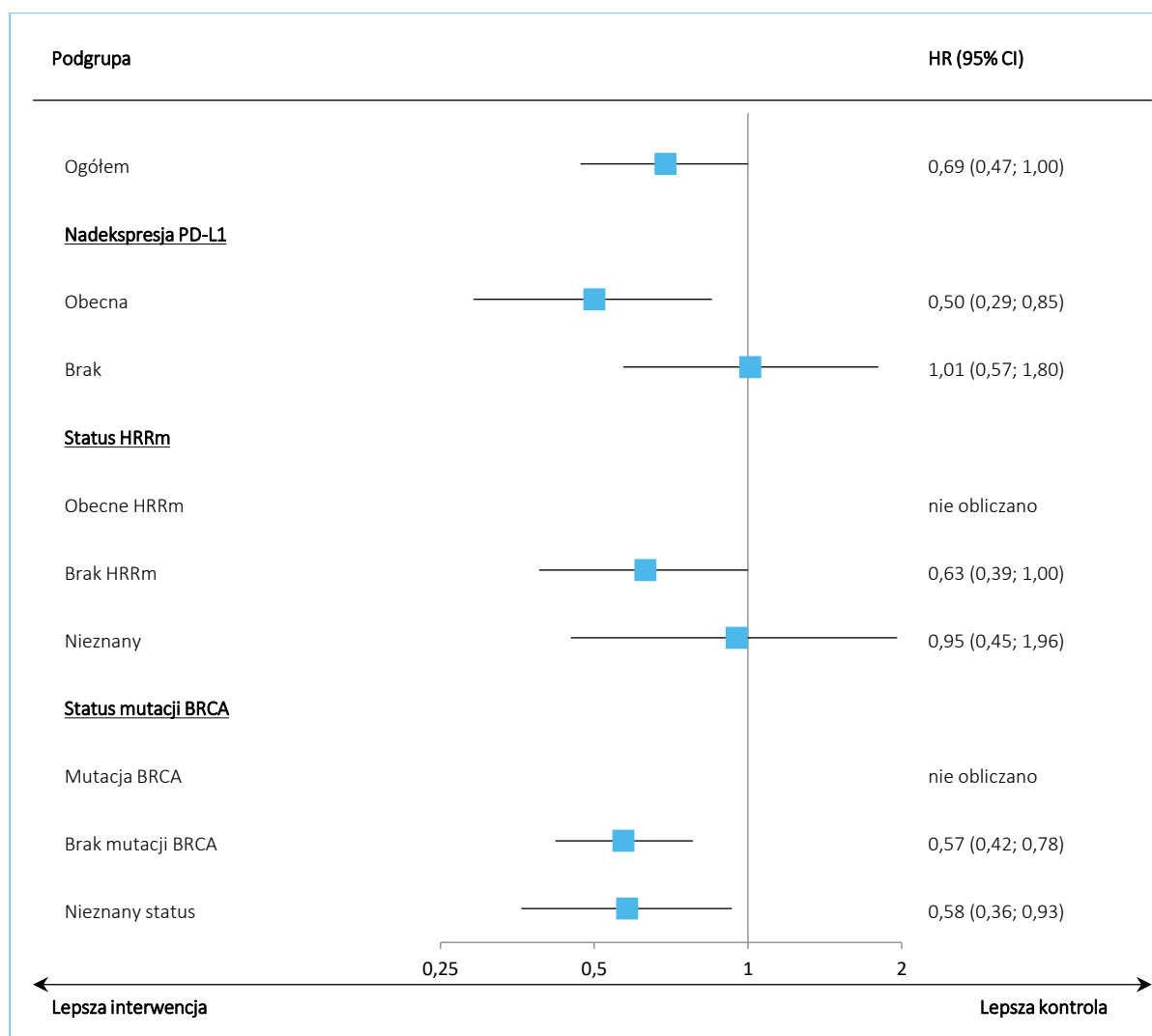
Podgrupa	DUR+OLA+CP n/N (%) mediana (95% CI)	CP n/N (%) mediana (95% CI)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	HR (95% CI)
Ogółem	46/191 (24,1%) NO (NO; NO)	64/192 (33,3%) 25,9 (25,1; NO)	0,72 (0,52; 1,00) p = 0,0476	-0,09 (-0,18; 0,00) NNT = 11 (6; 423) p = 0,0443	0,69 (0,47; 1,00)
Nadekspresja PD-L1					
Obecna	20/112 (17,9%) NO (NO; NO)	40/124 (32,3%) 25,9 (25,1; NO)	0,55 (0,35; 0,89) p = 0,0141	-0,14 (-0,25; -0,04) NNT = 7 (4; 29) p = 0,0094	0,50 (0,29; 0,85)
Brak	25/73 (34,3%) NO (NO; NO)	23/67 (34,3%) NO (NO; NO)	1,00 (0,63; 1,58) p = 0,9919	0,00 (-0,16; 0,16) p = 0,9919	1,01 (0,57; 1,80)
Status HRRm					
Obecne HRRm	3/21 (14,3%) NO (NO; NO)	5/17 (29,4%) 25,5 (17,3; NO)	0,49 (0,13; 1,75) p = 0,2691	-0,15 (-0,41; 0,11) p = 0,2601	-
Brak HRRm	30/118 (25,4%) NO (NO; NO)	42/111 (37,8%) 25,1 (23,5; NO)	0,67 (0,45; 0,99) p = 0,0459	-0,12 (-0,24; 0,00) NNT = 9 (5; 222) p = 0,0420	0,63 (0,39; 1,00)
Nieznany	13/52 (25,0%) NO (NO; NO)	17/64 (26,6%) NO (NO; NO)	0,94 (0,51; 1,75) p = 0,8486	-0,02 (-0,18; 0,14) p = 0,8481	0,95 (0,45; 1,96)
Status mutacji BRCA					
Mutacja BRCA	4/7 (57,1%) 15,2 (2,0; NO)	8/10 (80,0%) 9,9 (4,2; 12,5)	0,71 (0,35; 1,46) p = 0,3546	-0,23 (-0,67; 0,21) p = 0,3114	-
Brak mutacji BRCA	77/132 (58,3%) 15,0 (12,5; 19,4)	92/118 (78,0%) 9,7 (8,8; 12,2)	0,75 (0,63; 0,89) p = 0,0010	-0,20 (-0,31; -0,08) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0006	0,57 (0,42; 0,78)
Nieznany status	27/52 (51,9%) 12,3 (7,1; NO)	48/64 (75,0%) 9,5 (7,1; 11,4)	0,69 (0,51; 0,93) p = 0,0154	-0,23 (-0,40; -0,06) NNT = 5 (3; 18) p = 0,0087	0,58 (0,36; 0,93)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W całej analizowanej populacji obserwowano mniejsze ryzyko zgonu u pacjentek otrzymujących terapię skojarzoną w porównaniu do samej chemioterapii, ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej. Podobne wyniki obserwowano w większości ocenianych podgrup – ogółem, liczba zgonów wśród chorych otrzymujących terapię skojarzoną była niższa niż w grupie otrzymującej chemioterapię. W przypadku podgrupy z nadekspresją PD-L1, brakiem mutacji BRCA lub podgrupy o nieznanym statusie BRCA, obserwowano istotny wynik hazardu względnego, wskazujący na zmniejszenie ryzyka zgonu wśród pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP.

Analizę w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (EPAR 2024).



5.4.3 Odpowiedź na leczenie

5.4.3.1 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie w ramach badania *DUO-E* odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Van Nieuwenhuysen 2024*. Analizę w podgrupach pacjentek wyróżnionych ze względu na status MMR, a także wyniki w populacji ITT badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Obiektywna odpowiedź na leczenie w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Van Nieuwenhuysen 2024*).

Populacja	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	OR (95% CI)
Ocena odpowiednich interwencji stosowanych w docelowej populacjach					
dMMR, DUR+CP vs CP	30/42 (71,4%) ▪ CR: 12*/42 (28,6%) ▪ PR: 18*/42 (42,9%)	17/42 (40,5%) ▪ CR: 4*/42 (9,5%) ▪ PR: 13*/42 (31,0%)	1,76 (1,17; 2,67) p = 0,0071	0,31 (0,11; 0,51) NNT = 4 (2; 10) p = 0,0026	3,68 (1,51; 9,39)
pMMR, DUR+OLA+CP vs CP	90/147 (61,2%) ▪ CR: 23*/147 (15,6%) ▪ PR: 67*/147 (45,6%)	92/156 (59,0%) ▪ CR: 15*/156 (9,6%) ▪ PR: 77*/156 (49,4%)	1,04 (0,86; 1,25) p = 0,6892	0,02 (-0,09; 0,13) p = 0,6892	1,10 (0,69; 1,74)
Wyniki w populacji ITT					
ITT, DUR+CP vs CP	125/202 (61,9%) ▪ CR: 26*/202 (12,9%) ▪ PR: 99*/202 (49,0%)	109/198 (55,1%) ▪ CR: 19*/198 (9,6%) ▪ PR: 90*/198 (45,5%)	1,12 (0,95; 1,33) p = 0,1673	0,07 (-0,03; 0,16) p = 0,1648	1,32 (0,89; 1,98)
ITT, DUR+OLA+CP vs CP	117/184 (63,6%) ▪ CR: 30*/184 (16,3%) ▪ PR: 87*/184 (47,3%)	109/198 (55,1%) ▪ CR: 19*/198 (9,6%) ▪ PR: 90*/198 (45,5%)	1,16 (0,98; 1,36) p = 0,0901	0,09 (-0,01; 0,18) p = 0,0883	1,44 (0,95; 2,18)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*)

Wśród pacjentek z populacji dMMR, obserwowano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu schematu z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii: iloraz szans uzyskania ORR raportowany przez autorów badania wynosił 3,68 (95% CI: 1,51; 9,39) i był znamieny statystycznie. Wyniki te potwierdziły również obliczenia własne, które również wskazywały na istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu durwalumabu. Ogółem, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 71,4% pacjentek w grupie DUR+CP (28,6% odpowiedzi całkowitych, 42,9% odpowiedzi częściowych) oraz 40,5% w grupie kontrolnej (9,5% odpowiedzi całkowitych, 31,0% odpowiedzi częściowych).

W przypadku populacji pMMR, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do samej CP: OR = 1,10 (95% CI: 0,69; 1,74). W obliczeniach własnych również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Wśród tych pacjentek, odpowiedź obiektywną uzyskało 61,2% pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP (15,6% odpowiedzi całkowitych, 45,6% odpowiedzi częściowych) oraz 59,0% pacjentek z grupy CP (9,6% odpowiedzi całkowitych, 49,4% odpowiedzi częściowych)

W populacji ITT badania *DUO-E* nie obserwowano znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno rozpatrując porównanie DUR+CP vs CP, OR = 1,32 (95% CI: 0,89; 1,98), jak i porównanie DUR+OLA+CP vs CP, OR = 1,44 (95% CI: 0,95; 2,18).

5.4.3.2 Czas do uzyskania odpowiedzi i czas jej trwania

W doniesieniu konferencyjnym *Van Nieuwenhuysen 2024* autorzy przedstawili informacje odnośnie median czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania – przedstawiono również szacowany odsetek chorych przeżywających dłużej niż 18 miesięcy oraz 24 miesiące bez utraty odpowiedzi na leczenie. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, badanie *DUO-E* (*Van Nieuwenhuysen 2024*).

Populacja	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Czas do uzyskania odpowiedzi, mediana (IQR)			
dMMR	2,1 (1,9; 2,3) n = 27	2,1 (2,0; 2,1) n = 27	2,1 (2,0; 2,1) n = 27
pMMR	2,1 (2,0; 2,3)	2,1 (2,0; 2,3)	2,1 (2,0; 2,3)

Populacja	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
	n = 27	n = 95	n = 92
ITT	2,1 (2,0; 2,3) n = 117	2,1 (2,0; 2,3) n = 125	2,1 (2,0; 2,3) n = 109
Czas trwania odpowiedzi, mediana (IQR)			
dMMR	29,9 (9,7; 29,9) n = 27	NO (22,0; NO) n = 27	10,5 (4,5; NO) n = 27
pMMR	18,7 (8,0; NO) n = 27	10,6 (5,6; NO) n = 95	7,6 (5,1; 13,1) n = 92
ITT	21,3 (8,1; 29,9) n = 117	13,1 (6,0; NO) n = 125	7,7 (5,1; 13,5) n = 109
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi			
dMMR	73,6% n = 27	75,2% n = 27	48,2% n = 27
pMMR	50,0% n = 27	37,4% n = 95	12,1% n = 92
ITT	55,7% n = 117	46,6% n = 125	14,8% n = 109
Szacowane 24-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi			
dMMR	73,6% n = 27	60,2% n = 27	48,2% n = 27
pMMR	37,8% n = 27	32,4% n = 95	12,1% n = 92
ITT	47,1% n = 117	38,0% n = 125	14,8% n = 109

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w analizowanych grupach, niezależnie od rozpatrywanej populacji i jego mediana wynosiła 2,1 miesiąca.

Wśród pacjentek z populacji dMMR w grupie otrzymującej zalecany w tej podgrupie schemat DUR+CP mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej (CP) wynosiła 10,5 (IQR: 4,5; NO) miesięcy. Szacowana 18-miesięczna częstość utrzymania odpowiedzi na leczenie (przeżycie bez utraty odpowiedzi) wynosiła 75,2% w grupie DUR+CP, natomiast w grupie kontrolnej była wyraźnie niższa wynosząc 48,2%. W przypadku szacowanej 24-miesięcznej częstości utrzymania odpowiedzi na leczenie, wartości te wyniosły odpowiednio 60,2% vs 48,2%.

Z kolei, u pacjentek z populacji pMMR, otrzymujących zalecanych dla nich schemat DUR+OLA+CP, mediana czasu trwania odpowiedzi została osiągnięta i wynosiła 18,7 (IQR: 8,0; NO) miesięcy i była dłuższa

niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, która wynosiła 7,6 (IQR: 5,1; 13,1) miesięcy. Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez utraty odpowiedzi w grupie pacjentek z pMMR otrzymujących schemat DUR+OLA+CP wynosiło 50,0%, w porównaniu do 12,1% w grupie kontrolnej; wartości te dla oceny 24-miesięcznego przeżycia bez utraty odpowiedzi wynosiły odpowiednio 37,8% oraz 12,1%.

5.4.4 Czas do zakończenia leczenia (TDT)

Informacje odnośnie czasu do zakończenia leczenia (TDT, ang. *time to discontinuation of treatment*) w ramach oceny wyników badania *DUO-E* odnaleziono w doniesieniu konferencyjnym *Van Nieuwenhuysen 2024*.

Tabela 25. Czas do zakończenia leczenia (TDT) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Van Nieuwenhuysen 2024*).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia zakończenia leczenia, n (%)	22 (47,8%)	37 (75,5%)
Mediana TDT (95% CI) [mies.]	21,2 (9,3; NO)	6,7 (5,1; 7,9)
HR (95% CI) vs CP	0,47 (0,27; 0,79)	
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez zakończenia leczenia (95% CI)	55,0%	26,5%
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia zakończenia leczenia, n (%)	117 (61,3%)	161 (83,9%)
Mediana TDT (95% CI) [mies.]	13,4 (10,6; 15,6)	9,3 (8,0; 9,9)
HR (95% CI) vs CP	0,54 (0,43; 0,69)	
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez zakończenia leczenia (95% CI)	42,0%	17,9%

W populacji pacjentek z dMMR obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu po zastosowaniu zalecanego dla tej podgrupy pacjentek schematu DUR+CP, w porównaniu z samą chemioterapią: HR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,79). Ogółem, zakończenie leczenia odnotowano u 22 (47,8%) pacjentek z grupy DUR+CP oraz u 37 (75,5%) pacjentek z grupy kontrolnej, natomiast mediany czasu do zakończenia leczenia wyniosły w tych grupach odpowiednio 21,2 (95% CI: 9,3; NO) miesięcy oraz 6,7 (95% CI: 5,1; 7,9) miesięcy. Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez zdarzeń zakończenia leczenia wyniosło 55,0% w grupie DUR+CP oraz 26,5% w grupie CP.

Podobnie, w populacji pacjentek z pMMR ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe wśród pacjentek stosujących zalecany w tej populacji schemat leczenia DUR+OLA+CP, w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie chemioterapię: HR = 0,54 (95% CI: 0,43; 0,69). Ogółem, zdarzenia zakończenia leczenia odnotowano u 117 (61,3%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, oraz u 161 (83,9%) chorych z grupy kontrolnej. Mediany czasu do zakończenia leczenia wynosiła 13,4 (95% CI: 10,6; 15,6) miesięcy w grupie interwencji, oraz 9,3 (95% CI: 8,0; 9,9) miesięcy w grupie kontrolnej, natomiast szacowane 18-miesięczne przeżycie bez zakończenia leczenia wynosiło odpowiednio 42,0% oraz 17,9%.

Wyniki uzyskane w populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Czas do zakończenia leczenia (TDT) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (Van Nieuwenhuysen 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja ITT: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	238	241
Zdarzenia zakończenia leczenia, n (%)	163 (68,5%)	198 (82,2%)
Mediana TDT (95% CI) [mies.]	9,9 (8,8; 11,2)	8,8 (7,6; 9,7)
HR (95% CI) vs CP	0,74 (0,60; 0,91)	
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez zakończenia leczenia (95% CI)	31,9%	19,6%
Populacja ITT: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	239	241
Zdarzenia zakończenia leczenia, n (%)	139 (58,2%)	198 (82,2%)
Mediana TDT (95% CI) [mies.]	15,1 (12,5; 18,6)	8,8 (7,6; 9,7)
HR (95% CI) vs CP	0,51 (0,41; 0,63)	
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez zakończenia leczenia (95% CI)	44,9%	19,6%

W populacji ITT oba oceniane schematy leczenia zawierające durwalumab istotnie zmniejszyły ryzyko zakończenia leczenia wobec grupy kontrolnej (samej chemioterapii): HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,91) dla porównania DUR+CP vs CP oraz 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) dla porównania DUR+OLA+CP vs CP.

5.4.1 Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

Analizę czasu do pierwszej terapii, która została zastosowana jako kolejna po tej stosowanej w ramach badania (TFST, ang. *time to first subsequent treatment*) DUO-E przedstawiono w doniesieniu

konferencyjnym *Baurian 2024*. Wyniki oceny tego punktu końcowego w populacjach dMMR oraz pMMR podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Baurian 2024*).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia rozpoczęcia kolejnej linii terapii, n (%)	16 (34,8%)	28 (57,1%)
Mediana TFST (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	8,8 (7,4; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,44 (0,23; 0,82)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	68,9%	39,9%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	65,7%	39,9%
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia rozpoczęcia kolejnej linii terapii, n (%)	94 (49,2%)	132 (68,8%)
Mediana TFST (95% CI) [mies.]	19,1 (15,7; 24,9)	11,7 (10,4; 13,1)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,56 (0,43; 0,73)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	68,1%	49,9%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	52,8%	30,6%

[^] w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,62 (95% CI: 0,27; 2,52), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,95).

W populacji dMMR odnotowano 16 (34,8%) rozpatrywanych zdarzeń (wprowadzenie pierwszej z kolejnych terapii) w grupie otrzymującej schemat z durwalumabem (DUR+CP vs CP), w porównaniu do 28 (57,1%) zdarzeń w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (CP). Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej z kolejnych terapii nie została osiągnięta w grupie DUR+CP, natomiast w grupie CP wynosiła 8,8 (95% CI: 7,4; NO) miesięcy. Durwalumab dodany do chemioterapii, w porównaniu do samej chemioterapii skutkował istotnym zmniejszeniem ryzyka konieczności wprowadzenia kolejnej terapii: HR = 0,44 (95% CI: 0,23; 0,82). Szacowane roczne przeżycie bez zdarzenia wprowadzenia kolejnej terapii w grupie DUR+CP wynosiło 68,9%, natomiast w grupie kontrolnej – 39,9%. Analogiczne wartości dla szacowanego 18-miesięcznego przeżycia wynosiły 65,7% vs 39,9%.

Wśród pacjentek z populacji pMMR również obserwowano zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej linii leczenia. Konieczność wprowadzenia kolejnej terapii dotyczyła 94 (49,2%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, w grupie kontrolnej było to 132 (68,8%) pacjentek. Mediana TFST została osiągnięta w obu grupach, ale była wyraźnie dłuższa u pacjentek otrzymujących oprócz chemioterapii również durwalumab oraz olaparyb: 19,1 (95% CI: 15,7; 24,9) vs 11,7 (95% CI: 10,4; 13,1). Ogółem, schemat DUR+OLA+CP w porównaniu z samą terapią CP istotnie zmniejszał ryzyko konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii: HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73). Szacowane 12 oraz 18-miesięczne przeżycie bez konieczności stosowania kolejnej terapii było wyraźnie wyższe u pacjentek otrzymujących interwencję, w porównaniu z kontrolą, odpowiednio 68,1% vs 49,9% oraz 52,8% vs 30,6%.

Wyniki oceny TFST w populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (Baurian 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja ITT: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	238	241
Zdarzenia rozpoczęcia kolejnej linii terapii, n (%)	128 (53,8%)	160 (66,4%)
Mediana TFST (95% CI) [mies.]	14,0 (11,5; 19,8)	11,1 (10,2; 12,7)
HR (95% CI) vs CP	0,72 (0,57; 0,91)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	54,6%	48,0%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	44,3%	31,9%
Populacja ITT: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	239	241
Zdarzenia rozpoczęcia kolejnej linii terapii, n (%)	105 (43,9%)	160 (66,4%)
Mediana TFST (95% CI) [mies.]	21,4 (18,1; NO)	11,1 (10,2; 12,7)
HR (95% CI) vs CP^	0,50 (0,39; 0,64)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	71,8%	48,0%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez wprowadzenia pierwszej kolejnej terapii (95% CI)	57,3%	31,9%

[^] w porównaniu ramion DUR+OLA+CP vs DUR+CP w populacji ITT HR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,91).

Zarówno w przypadku schematu DUR+CP, jak i schematu DUR+OLA+CP obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka konieczności wprowadzenia kolejnej terapii, w porównaniu z samą chemioterapią, odpowiednio HR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,91) oraz HR = 0,50 (95% CI: 0,39; 0,64).

5.4.2 Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2)

W ramach badania *DUO-E* oceniano również czas drugiego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS2), czyli PFS po kolejnej stosowanej u pacjentek linii leczenia. Wyniki przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Baurian 2024* – dane dla populacji dMMR oraz pMMR podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (*Baurian 2024*).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia progresji lub zgonu po kolejnej linii terapii, n (%)	10 (21,7%)	20 (40,8%)
Mediana PFS2 (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	15,2 (11,1; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,32 (0,14; 0,68)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	87,8%	63,7%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	74,0%	41,5%
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia progresji lub zgonu po kolejnej linii terapii, n (%)	58 (30,4%)	76 (39,6%)
Mediana PFS2 (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	19,5 (17,4; 23,5)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,68 (0,48; 0,95)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	81,7%	74,0%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	64,8%	56,5%

[^] w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,57 (95% CI: 0,20; 1,55), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,70 (95% CI: 0,49; 0,98).

Wśród pacjentek z populacji dMMR odnotowano zdarzenie progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia u 10 (21,7%) pacjentek z grupy DUR+CP oraz 20 (40,8%) pacjentek z grupy CP, przy czym mediana PFS2

nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 15,2 (95% CI: 11,1; NO) miesięcy. Stosowanie durwalumabu skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu po kolejnej linii leczenia – hazard względny pomiędzy ocenianymi grupami dla tego zdarzenia wynosił 0,32 (95% CI: 0,14; 0,68). Oszacowane 12-miesięczne oraz 18-miesięczne prawdopodobieństwa dalszego pozostania bez zdarzeń definiujących PFS2 były wyższe u pacjentek otrzymujących durwalumab, w porównaniu z kontrolą, wynosząc odpowiednio 87,8% vs 63,7% oraz 74,0% vs 41,5%.

Podobnie, pacjentki z populacji pMMR, otrzymujące durwalumab w skojarzeniu z olaparybem oraz chemioterapią, miały istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia, w porównaniu z samą chemioterapią: HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,95). Mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 19,5 (95% CI: 17,4; 23,5) miesięcy; oceniane zdarzenia wystąpiły odpowiednio u 58 (30,4%) oraz 76 (39,6%) pacjentek. Szacowane 12 i 18-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia wyniosło 81,7% oraz 64,8% w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu do odpowiednio 74,0% i 56,5% w grupie kontrolnej.

Wyniki uzyskane w populacji ITT podsumowano z kolei w tabeli poniżej.

Tabela 30. Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (Baurian 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja ITT: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	238	241
Zdarzenia progresji lub zgonu po kolejnej linii terapii, n (%)	85 (35,7%)	96 (39,8%)
Mediana PFS2 (95% CI) [mies.]	22,2 (18,7; NO)	19,1 (16,4; 22,9)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,80 (0,59; 1,07)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	75,3%	72,2%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	58,3%	53,9%
Populacja ITT: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	239	241
Zdarzenia progresji lub zgonu po kolejnej linii terapii, n (%)	64 (26,8%)	96 (39,8%)

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Mediana PFS2 (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	19,1 (16,4; 22,9)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,55 (0,40; 0,76)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	83,0%	72,2%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia (95% CI)	69,4%	53,9%

[^] w porównaniu ramion DUR+OLA+CP vs DUR+CP w populacji ITT HR = 0,69 (95% CI: 0,50; 0,95).

W całej analizowanej populacji badania (ITT), schemat DUR+CP nie wpływał istotnie na drugie przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z chemioterapią, HR = 0,80 (95% CI: 0,59; 1,07). Natomiast w porównaniu schematu DUR+OLA+CP ze schematem CP obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu schematu z durwalumabem: HR = 0,55 (95% CI: 0,40; 0,76).

5.4.3 Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST)

Analizę czasu do drugiej z kolejnych terapii (lub zgonu), które były stosowane u pacjentek z badania DUO-E (TSST, ang. *time to second subsequent treatment*) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym Baurian 2024. Wyniki oceny tego punktu końcowego w populacjach dMMR oraz pMMR podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie DUO-E (Baurian 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja dMMR: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	46	49
Zdarzenia rozpoczęcia drugiej z kolejnych linii terapii, n (%)	9 (19,6%)	21 (42,9%)
Mediana TSST (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	16,9 (15,2; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,34 (0,15; 0,73)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez konieczności zastosowania drugiej z kolejnych linii leczenia (95% CI)	91,1%	69,1%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez konieczności zastosowania drugiej z kolejnych linii leczenia (95% CI)	80,8%	49,6%

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	191	192
Zdarzenia rozpoczęcia drugiej z kolejnych linii terapii, n (%)	51 (26,7%)	66 (34,4%)
Mediana TSST (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	25,1 (22,5; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,68 (0,47; 0,97)	
Szacowane 12-miesięczne przeżycie bez konieczności zastosowania drugiej z kolejnych linii leczenia (95% CI)	85,0%	77,7%
Szacowane 18-miesięczne przeżycie bez konieczności zastosowania drugiej z kolejnych linii leczenia (95% CI)	71,2%	66,1%

[^] w populacji dMMR dla porównania DUR+OLA+CP vs DUR+CP HR = 0,64 (95% CI: 0,22; 1,79), natomiast w populacji pMMR dla tego porównania HR = 0,74 (95% CI: 0,51; 1,07).

Terapia skojarzona durwalumabu i chemioterapii, stosowana u pacjentek z dMMR, istotnie zmniejszała ryzyko konieczności zastosowania jeszcze jednej linii leczenia, po leczeniu stosowanym jako kolejne po badaniu *DUO-E* w porównaniu z samą chemioterapią: HR = 0,34 (95% CI: 0,15; 0,73). Mediana TSST nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 16,9 (95% CI: 15,2; NO) miesięcy. Szacowane 12 i 18-miesięczne prawdopodobieństwa pozostania bez ocenianego zdarzenia, wynosiły odpowiednio 91,1% vs 69,1% oraz 80,8% vs 46,9% (DUR+CP vs CP).

Podobnie, wśród pacjentek z pMMR odnotowano istotną statystycznie korzyść z zastosowania zalecanego dla nich schematu DUR+OLA+CP zamiast samej chemioterapii – HR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,97). Mediana TSST nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 25,1 (95% CI: 22,5; NO) miesięcy. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia bez ocenianego zdarzenia dłużej niż 12 miesięcy było wyższe w grupie interwencji, 85,0% vs 77,7%, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia bez zdarzenia dłużej niż 18 miesięcy wynosiło odpowiednio 71,2% vs 66,1%.

Wyniki w populacji ITT badania *DUO-E* podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie *DUO-E* (Baurian 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Populacja ITT: DUR+CP vs CP		
Liczba pacjentów	238	241
Zdarzenia rozpoczęcia drugiej z kolejnych linii terapii, n (%)	75 (31,5%)	93 (38,6%)

Oceniany element	Interwencja	Kontrola
Mediana TSST (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	23,9 (21,6; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,77 (0,57; 1,05)	
12-miesięczna częstość PFS (95% CI)	82,3%	76,0%
18-miesięczna częstość PFS (95% CI)	68,2%	63,0%
Populacja ITT: DUR+OLA+CP vs CP		
Liczba pacjentów	239	241
Zdarzenia rozpoczęcia drugiej z kolejnych linii terapii, n (%)	57 (23,8%)	93 (38,6%)
Mediana TSST (95% CI) [mies.]	NO (NO; NO)	23,9 (21,6; NO)
HR (95% CI) vs CP [^]	0,57 (0,40; 0,78)	
12-miesięczna częstość PFS (95% CI)	85,9%	76,0%
18-miesięczna częstość PFS (95% CI)	74,7%	63,0%

[^] w porównaniu ramion DUR+OLA+CP vs DUR+CP w populacji ITT HR = 0,73 (95% CI: 0,52; 1,03).

W przypadku analizy w całej populacji badania *DUO-E* (populacja ITT), nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą DUR+CP, a grupą otrzymującą jedynie chemioterapię (CP): HR = 0,77 (95% CI: 0,57; 1,05). W populacji pMMR odnotowano jednak istotne zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania drugiej z kolejnych linii terapii po zastosowaniu schematu opartego na durwalumabie (DUR+OLA+CP) w porównaniu z samą chemioterapią: HR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,78).

5.5 Jakość życia

W badaniu *DUO-E* ocenę jakości życia przy użyciu narzędzi QLQ-C30 oraz QLQ-EN24 zdefiniowano jako drugorzędowe punkty końcowe, ale w publikacji *Westin 2024* nie raportowano szczegółowych wyników oceny jakości życia. Informacje odnośnie zmiany wyników tych kwestionariuszy po 50 tygodniach odnaleziono w dokumencie EPAR (*EPAR 2024*), przedstawiającym raport agencji EMA dla durwalumabu. Z uwagi na fakt, że w dokumencie tym przedstawiono jedynie wykresy zmian przytaczanego wyniku, konieczne było odczytanie danych z wykresu. Dane donoście jakości życia raportowano jedynie dla całej analizowanej populacji, bez podziału na podgrupy według statusu MMR.

5.5.1 Kwestionariusz QLQ-C30

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie zmiany wyniku wybranych elementów kwestionariusza QLQ-C30, raportowanych na wykresach w dokumencie *EPAR 2024*. W dokumencie przedstawiono zmianę (po 50 tygodniach) w ogólnym wyniku kwestionariusza, a także wyniki podskal oceniających

funkcjonowanie fizyczne oraz pełnienie ról społecznych. Wyższy wynik w każdym z tych parametrów oznaczał poprawę jakości życia, a klinicznie istotną zmianę definiowano jako poprawę/pogorszenie o przynajmniej 10 punktów. Szczegóły kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 33. Zmiana od wartości wyjściowej wyników kwestionariusza QLQ-C30, populacja ITT, badanie DUO-E (EPAR 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola	MD (95% CI)*
DUR+OLA+CP vs CP, średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), populacja ITT			
Wynik ogólny (GHS/QoL)	-1,29 (78,25) N = 199	-4,25 (82,28) N = 187	2,96 (-13,08; 19,00) p = 0,7176
Ocena funkcjonowania fizycznego	-2,71 (78,38) N = 199	-5,14 (82,42) N = 187	2,43 (-13,64; 18,50) p = 0,7669
Ocena pełnienia ról społecznych	-2,35 (102,99) N = 199	-5,40 (107,88) N = 187	3,05 (-18,02; 24,12) p = 0,7766
DUR+CP vs CP, średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), populacja ITT			
Wynik ogólny (GHS/QoL)	-2,38 (81,99) N = 190	-4,25 (82,28) N = 187	1,87 (-14,71; 18,45) p = 0,8251
Ocena funkcjonowania fizycznego	-2,33 (82,13) N = 190	-5,14 (82,42) N = 187	2,81 (-13,80; 19,42) p = 0,7402
Ocena pełnienia ról społecznych	-1,50 (106,58) N = 190	-5,40 (107,88) N = 187	3,90 (-17,75; 25,55) p = 0,7240

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w porównaniu schematów DUR+OLA+CP oraz CP obserwowano pogorszenie jakości życia, ale było ono niewielkie i nie osiągało istotności klinicznej. Do tego, pogorszenie jakości życia było liczbowo niższe w grupie otrzymującej schemat DUR+OLA+CP, ale różnice względem grupy CP nie osiągnęły istotności statystycznej (MD = 2,96 [95% CI: -13,08; 19,00], p = 0,7176 dla ogólnego wyniku).

Podobne wyniki odnotowano dla porównania DUR+CP vs CP – obserwowano pogorszenie liczbowe jakości życia według trzech ocenianych parametrów, pogorszenie było mniejsze w grupie DUR+CP, ale różnice względem grupy CP nie były istotne statystycznie. Różnica pomiędzy grupami dla ogólnego wyniku skali QLQ-C30 wynosiła 1,87 (95% CI: -14,71; 18,45) i nie była znamienna statystycznie (p = 0,8251).

5.5.2 Kwestionariusz QLQ-EN24

W badaniu DUO-E raportowano również wyniki kwestionariusza QLQ-EN24, będącego dodatkowym modulem ogólniejszego kwestionariusza EORTC QLQ-C30, specyficznym dla raka endometrium. Raportowano wyniki trzech podskal tego funkcjonariusza, oceniających objawy bólu pleców/miednicy, objawy

ze strony układu pokarmowego oraz objawy neurologiczne. Wyższy wynik oceny tych objawów oznaczał pogorszenie jakości życia. Szczegółowy opis modułu przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 34. Zmiana od wartości wyjściowej wyników kwestionariusza QLQ-EN24, populacja ITT, badanie DUO-E (EPAR 2024).

Oceniany element	Interwencja	Kontrola	MD (95% CI)*
DUR+OLA+CP vs CP, średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), populacja ITT			
Ocena bólu pleców oraz miednicy	-4,86 (112,98) N = 192	-2,70 (118,23) N = 185	-2,16 (-25,52; 21,20) p = 0,8562
Ocena objawów ze strony układu pokarmowego	-0,91 (52,14) N = 192	-0,67 (54,52) N = 185	-0,24 (-11,02; 10,54) p = 0,9652
Ocena objawów urologicznych	-3,68 (62,46) N = 192	-2,84 (65,98) N = 185	-0,84 (-13,82; 12,14) p = 0,8991
DUR+CP vs CP, średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD), populacja ITT			
Ocena bólu pleców oraz miednicy	-2,14 (117,54) N = 178	-2,70 (118,23) N = 185	0,56 (-23,70; 24,82) p = 0,9639
Ocena objawów ze strony układu pokarmowego	0,71 (54,39) N = 178	-0,67 (54,52) N = 185	1,38 (-9,83; 12,59) p = 0,8093
Ocena objawów urologicznych	-1,07 (65,77) N = 178	-2,84 (65,98) N = 185	1,77 (-11,78; 15,32) p = 0,7980

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, zmiany wyników oceny poszczególnych objawów były małe, częściej obserwowano poprawę (ujemna zmiana), a różnice pomiędzy ocenianymi grupami interwencji a grupą CP nie były znamienne statystycznie.

5.6 Bezpieczeństwo

Ogółem, zdarzenia niepożądane klasyfikowano według kryteriów NCI CTCAE w wersji 5.0. Obserwacje w kierunku bezpieczeństwa prowadzono w trakcie leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce olaparybu oraz do 90 dni po ostatniej dawce durwalumabu (którekolwiek późniejsze). Zdarzenia wystąpienia zespołów mielodysplastycznych (MDS), AML oraz nowych głównych nowotworów monitorowano w trakcie całego okresu badania, a także podczas okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego. W fazie leczenia podtrzymującego, ocena bezpieczeństwa była prowadzona wśród pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę olaparybu/placebo w ramach tej fazy.

5.6.1 Podsumowanie czasu leczenia/liczby stosowanych cykli chemioterapii

W tabeli poniżej podsumowano dane prezentowane odnośnie ekspozycji na leczenie w badaniu *DUO-E* – w szczególności, przedstawiono w niej mediany czasu leczenia durwalumabem/olaparybem, oraz liczby zastosowanych cykli chemioterapii.

Tabela 35. Podsumowanie ekspozycji na leczenie w badaniu *DUO-E*.

Oceniany parametr	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Cały okres leczenia (faza chemioterapii + faza leczenia podtrzymującego)			
Liczba pacjentek	238	235	236
Mediana (zakres) czasu leczenia durwalumabem/placebo [miesiące]^	13,1 (0,2-33,2)	9,9 (0,2-31,7)	9,0 (0,2-32,9)
Mediana (zakres) liczby cykli karboplatyny	6,0 (1-6)	6,0 (1-6)	6,0 (1-6)
Mediana (zakres) liczby cykli paklitakselu	6,0 (1-7)	6,0 (1-6)	6,0 (1-7)
Faza leczenia podtrzymującego			
Liczba pacjentek	192	183	169
Mediana (zakres) czasu leczenia durwalumabem/placebo [miesiące]^	9,8 (0,0-28,7)	7,4 (0,0-27,2)	5,6 (0,9-28,6)
Mediana (zakres) czasu leczenia olaparybem/placebo [miesiące]	9,2 (0,3-28,7)	7,6 (0,4-27,2)	5,7 (0,2-28,6)

^ całkowita ekspozycja, tzn. czas od pierwszej dawki do najwcześniejszej daty ustalonej jako data ostatniej niezerowej dawki plus 20 dni, jeśli ostatnia dawka wypadła w trakcie fazy chemioterapii lub plus 27 dni, jeśli wypadła w trakcie fazy leczenia podtrzymującego, lub czas od pierwszej dawki do zgonu lub do daty odcięcia danych plus 1 dzień;

^^ planowana ekspozycja, tzn. okres od pierwszej dawki do daty ostatniej niezerowej dawki, zgonu lub daty odcięcia danych plus 1 dzień.

Ogółem, w całym okresie leczenia mediana czasu leczenia durwalumabem/placebo była najdłuższa w ramieniu DUR+OLA+CP i wynosiła 13,1 (zakres: 0,2-33,2) miesięcy, natomiast w ramieniu DUR+CP wynosiła 9,9 (zakres: 0,2-31,7) miesięcy, a w grupie chemioterapii 9,0 (zakres: 0,2-32,9) miesięcy. Z kolei, mediana zastosowanych cykli chemioterapii (karboplatyny i paklitakselu) wynosiła 6, czyli była zgodna z planowaną liczbą cykli.

W przypadku rozpatrywania jedynie fazy leczenia podtrzymującego, mediana czasu leczenia durwalumabem/placebo wynosiła 9,8 (zakres: 0,0-28,7) miesięcy w grupie DUR+OLA+CP, nieco krócej leki te stosowano w ramieniu DUR+CP, gdzie mediana leczenia wyniosła 7,4 (zakres: 0,0-27,2) oraz CP, gdzie mediana stosowania (w tym przypadku placebo) wynosiła 5,6 (zakres: 0,9-28,6) miesięcy. Podobne mediany czasu leczenia raportowano dla olaparybu/placebo – w ramieniu DUR+OLA+CP mediana czasu leczenia wynosiła 9,2 (zakres: 0,3-28,7), natomiast w grupach DUR+CP oraz CP (w tym przypadku mowa

o placebo dla olaparybu) mediana ta wyniosła odpowiednio 7,6 (zakres: 0,4-27,2) oraz 5,7 (zakres: 0,2-28,6).

5.6.2 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

5.6.2.1 Porównanie DUR+CP vs CP

5.6.2.1.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w ramieniu DUR+CP w porównaniu do ramienia CP, w całym prowadzonym okresie obserwacji (faza chemioterapii + faza leczenia podtrzymującego).

Tabela 36. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	232/235 (98,7%)	236/236 (100,0%)	0,99 (0,97; 1,00) p = 0,1324	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1292
Jakiegokolwiek SAEs (ciężkie AEs)	73/235 (31,1%)	73/236 (30,9%)	1,00 (0,77; 1,31) p = 0,9754	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9754
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥ 3	129/235 (54,9%)	133/236 (56,4%)	0,97 (0,83; 1,14) p = 0,7495	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,7494
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia olaparybem	5/235 (2,1%)	4/236 (1,7%)	1,26 (0,34; 4,62) p = 0,7322	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7316
Autoimmunologiczne AEs	66/235 (28,1%)	16/236 (6,8%)	4,14 (2,47; 6,94) p < 0,0001	0,21 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	49/235 (20,9%)	44/236 (18,6%)	1,12 (0,78; 1,61) p = 0,5478	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5473
AEs prowadzące do przerwania leczenia: durwalumab/placebo	26/235 (11,1%)	19/236 (8,1%)	1,37 (0,78; 2,41) p = 0,2687	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2656
AEs prowadzące do przerwania leczenia: olaparyb/placebo	11/235 (4,7%)	5/236 (2,1%)	2,21 (0,78; 6,26) p = 0,1358	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1242
AEs prowadzące do przerwania leczenia: chemioterapia	31/235 (13,2%)	32/236 (13,6%)	0,97 (0,61; 1,54) p = 0,9067	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9067
AEs prowadzące do wstrzymania/opóźnienia leczenia	128/235 (54,5%)	118/236 (50,0%)	1,09 (0,92; 1,30) p = 0,3323	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3312

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo	14/235 (6,0%)	5/236 (2,1%)	2,81 (1,03; 7,68) p = 0,0438	0,04 (0,00; 0,07) NNH = 27 (14; 336) p = 0,0336
AEs prowadzące do zgonu	4/235 (1,7%)	8/236 (3,4%)	0,50 (0,15; 1,64) p = 0,2551	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2441

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, wprowadzenie durwalumabu do schematu leczenia nie zwiększało istotnie zdarzeń niepożądanych w większości rozpatrywanych kategorii, w porównaniu z samą chemioterapią – zarówno ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i ryzyko ciężkich AEs czy zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było podobne w obu analizowanych grupach. Ogółem, istotne statystyczne różnice, wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu durwalumabu odnotowano jedynie w dwóch przypadkach. Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych było około 4-krotnie wyższe w grupie DUR+CP w porównaniu z CP, i różnice te były istotne statystycznie: RR = 4,14 (95% CI: 2,47; 6,94), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Również, w całym okresie obserwacji, obserwowano istotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR = 2,81 (95% CI: 1,03; 7,68), p = 0,0438, NNH = 27 (95% CI: 14; 336).

5.6.2.1.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

Dane odnośnie ogólnych kategorii bezpieczeństwa dla porównania DUR+CP vs CP w fazie leczenia podtrzymującego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegolwiek AEs	158/183 (86,3%)	143/169 (84,6%)	1,02 (0,94; 1,11) p = 0,6472	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6468
Jakiegolwiek SAEs (ciężkie AEs)	22/183 (12,0%)	19/169 (11,2%)	1,07 (0,60; 1,90) p = 0,8200	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8197
Jakiegolwiek AE stopnia ≥3	30/183 (16,4%)	28/169 (16,6%)	0,99 (0,62; 1,58) p = 0,9648	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9648
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia olaparybem	5/183 (2,7%)	2/169 (1,2%)	2,31 (0,45; 11,74) p = 0,3133	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2902

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Autoimmunologiczne AEs	27/183 (14,8%)	6/169 (3,6%)	4,16 (1,76; 9,82) p = 0,0012	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 9 (6; 19) p = 0,0002
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	11/183 (6,0%)	7/169 (4,1%)	1,45 (0,58; 3,66) p = 0,4297	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,4228
AEs prowadzące do przerwania leczenia: durwalumab/placebo	9/183 (4,9%)	4/169 (2,4%)	2,08 (0,65; 6,62) p = 0,2162	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1977
AEs prowadzące do przerwania leczenia: olaparyb/placebo	10/183 (5,5%)	5/169 (3,0%)	1,85 (0,64; 5,29) p = 0,2534	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2386
AEs prowadzące do przerwania leczenia: chemioterapia	2/183 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,85 (0,17; 20,18) p = 0,6150	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,6050
AEs prowadzące do wstrzymania/opóźnienia leczenia	52/183 (28,4%)	37/169 (21,9%)	1,30 (0,90; 1,87) p = 0,1627	0,07 (-0,03; 0,16) p = 0,1570
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo	13/183 (7,1%)	4/169 (2,4%)	3,00 (1,00; 9,03) p = 0,0504	0,05 (0,00; 0,09) NNH = 22 (11; 274) p = 0,0337
AEs prowadzące do zgonu	0/183 (0,0%)	2/169 (1,2%)	0,18 (0,01; 3,82) p = 0,2746	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2365

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Rozpatrując jedynie fazę leczenia podtrzymującego, obserwowano podobne bezpieczeństwo u pacjentek w ramieniu DUR+CP, co u pacjentek w ramieniu CP. Jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano dla ryzyka wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych, które występowały około 4-krotnie częściej w ramieniu DUR+CP: RR = 4,16 (95% CI: 1,76; 9,82), p = 0,0012, NNH = 9 (95% CI: 6; 19).

5.6.2.2 Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

5.6.2.2.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

Informacje odnośnie bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji (okres chemioterapii oraz okres leczenia podtrzymującego) dla porównania DUR+OLA+CP vs CP podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	237/238 (99,6%)	236/236 (100,0%)	1,00 (0,98; 1,01) p = 0,4816	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4774
Jakiegokolwiek SAEs (ciężkie AEs)	85/238 (35,7%)	73/236 (30,9%)	1,15 (0,89; 1,49) p = 0,2706	0,05 (-0,04; 0,13) p = 0,2688
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥ 3	160/238 (67,2%)	133/236 (56,4%)	1,19 (1,03; 1,38) p = 0,0157	0,11 (0,02; 0,20) NNH = 10 (6; 46) p = 0,0143
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia olaparybem	14/238 (5,9%)	4/236 (1,7%)	3,47 (1,16; 10,39) p = 0,0261	0,04 (0,01; 0,08) NNH = 24 (14; 130) p = 0,0162
Autoimmunologiczne AEs	56/238 (23,5%)	16/236 (6,8%)	3,47 (2,05; 5,87) p < 0,0001	0,17 (0,10; 0,23) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	58/238 (24,4%)	44/236 (18,6%)	1,31 (0,92; 1,85) p = 0,1315	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1283
AEs prowadzące do przerwania leczenia: durwalumab/placebo	22/238 (9,2%)	19/236 (8,1%)	1,15 (0,64; 2,06) p = 0,6445	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6440
AEs prowadzące do przerwania leczenia: olaparyb/placebo	21/238 (8,8%)	5/236 (2,1%)	4,16 (1,60; 10,86) p = 0,0035	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 38) p = 0,0012
AEs prowadzące do przerwania leczenia: chemoterapia	31/238 (13,0%)	32/236 (13,6%)	0,96 (0,61; 1,52) p = 0,8640	-0,01 (-0,07; 0,06) p = 0,8640
AEs prowadzące do wstrzymania/opóźnienia leczenia	164/238 (68,9%)	118/236 (50,0%)	1,38 (1,18; 1,61) p < 0,0001	0,19 (0,10; 0,28) NNH = 6 (4; 10) p < 0,0001
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo	65/238 (27,3%)	5/236 (2,1%)	12,89 (5,29; 31,44) p < 0,0001	0,25 (0,19; 0,31) NNH = 4 (4; 6) p < 0,0001
AEs prowadzące do zgonu	5/238 (2,1%)	8/236 (3,4%)	0,62 (0,21; 1,87) p = 0,3951	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,3904

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku porównania ramienia DUR+OLA+CP z CP, obserwowano więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, niż w porównaniu ramion DUR+CP vs CP. Ogółem częstość zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami, podobnie jak częstość występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia AEs w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, autoimmunologicznych AEs, oraz ogólnie AEs prowadzących do wstrzymania/opóźnienia leczenia. Prawdopodobnie zdarzenia niepożądane związane

z olaparybem prowadziły do tych obserwacji – obserwowano niemal 4-krotne zwiększenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla olaparybu względem leczenia kontrolnego, RR = 3,47 (95% CI: 1,16; 10,39), $p = 0,0261$, NNH = 24 (95% CI: 14; 130), również częściej obserwowano AEs prowadzące do przerwania olaparybu: RR = 4,16 (95% CI: 1,60; 10,86), $p = 0,0035$, NNH = 15 (95% CI: 10; 38). Szczególnie duże różnice obserwowano w przypadku zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo – ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było niemal 13-krotnie wyższe w ramieniu DUR+OLA+CP w porównaniu z ramieniem CP, RR = 12,89 (95% CI: 5,29; 31,44), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 4; 6).

5.6.2.2.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

Dane odnośnie bezpieczeństwa schematu DUR+OLA+CP w porównaniu do grupy CP, w fazie leczenia podtrzymującego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie *DUO-E*.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	184/192 (95,8%)	143/169 (84,6%)	1,13 (1,06; 1,22) $p = 0,0006$	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 9 (6; 20) $p = 0,0003$
Jakiegokolwiek SAEs (ciężkie AEs)	42/192 (21,9%)	19/169 (11,2%)	1,95 (1,18; 3,21) $p = 0,0092$	0,11 (0,03; 0,18) NNH = 10 (6; 33) $p = 0,0057$
Jakiegokolwiek AE stopnia ≥ 3	79/192 (41,2%)	28/169 (16,6%)	2,48 (1,70; 3,63) $p < 0,0001$	0,25 (0,16; 0,34) NNH = 5 (3; 7) $p < 0,0001$
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia olaparybem	9/192 (4,7%)	2/169 (1,2%)	3,96 (0,87; 18,08) $p = 0,0756$	0,04 (0,00; 0,07) NNH = 29 (15; 1015) $p = 0,0437$
Autoimmunologiczne AEs	27/192 (14,1%)	6/169 (3,6%)	3,96 (1,68; 9,36) $p = 0,0017$	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 21) $p = 0,0003$
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	27/192 (14,1%)	7/169 (4,1%)	3,40 (1,52; 7,60) $p = 0,0029$	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 11 (7; 25) $p = 0,0007$
AEs prowadzące do przerwania leczenia: durwalumab/placebo	16/192 (8,3%)	4/169 (2,4%)	3,52 (1,20; 10,33) $p = 0,0219$	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 17 (10; 70) $p = 0,0099$

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs prowadzące do przerwania leczenia: olaparyb/placebo	21/192 (10,9%)	5/169 (3,0%)	3,70 (1,43; 9,59) p = 0,0072	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 35) p = 0,0022
AEs prowadzące do przerwania leczenia: chemioterapia	1/192 (0,5%)	1/169 (0,6%)	0,88 (0,06; 13,96) p = 0,9279	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,9281
AEs prowadzące do wstrzymania/opóźnienia leczenia	113/192 (58,9%)	37/169 (21,9%)	2,69 (1,97; 3,66) p < 0,0001	0,37 (0,28; 0,46) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo	63/192 (32,8%)	4/169 (2,4%)	13,86 (5,16; 37,28) p < 0,0001	0,30 (0,23; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
AEs prowadzące do zgonu	3/192 (1,6%)	2/169 (1,2%)	1,32 (0,22; 7,81) p = 0,7593	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7564

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W fazie leczenia podtrzymującego odnotowano w większości rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych zwiększenie ryzyka ich wystąpienia – jedynie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego znaczenia dla olaparybu, ryzyko zdarzeń prowadzących do przerwania chemioterapii oraz ryzyko zdarzeń prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. W szczególności, w ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano prawie dwukrotne zwiększenie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych: RR = 1,95 (95% CI: 1,18; 3,21), p = 0,0092, NNH = 10 (95% CI: 6; 33), natomiast największy wzrost ryzyka obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR = 13,86 (95% CI: 5,16; 37,28), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5).

5.6.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane

5.6.3.1 Porównanie DUR+CP vs CP

5.6.3.1.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

W ramach badania *DUO-E* raportowano również ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Ocenę częstości występowania tych zdarzeń w całym okresie obserwacji, dla porównania grup DUR+CP vs CP, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Poszczególne AEs w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	112/235 (47,7%)	128/236 (54,2%)	0,88 (0,74; 1,05) p = 0,1546	-0,07 (-0,16; 0,02) p = 0,1525
Nudności	96/235 (40,9%)	105/236 (44,5%)	0,92 (0,74; 1,13) p = 0,4250	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4241
Zmęczenie lub osłabienie	101/235 (43,0%)	105/236 (44,5%)	0,97 (0,79; 1,19) p = 0,7408	-0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,7407
Łysienie	118/235 (50,2%)	118/236 (50,0%)	1,00 (0,84; 1,20) p = 0,9632	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9632
Neutropenia	84/235 (35,7%)	98/236 (41,5%)	0,86 (0,68; 1,08) p = 0,1989	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,1968
Zaparcia	64/235 (27,2%)	81/236 (34,3%)	0,79 (0,60; 1,04) p = 0,0974	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0946
Małopłytkowość	66/235 (28,1%)	52/236 (22,0%)	1,27 (0,93; 1,75) p = 0,1315	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1288
Biegunka	74/235 (31,5%)	66/236 (28,0%)	1,13 (0,85; 1,49) p = 0,4035	0,04 (-0,05; 0,12) p = 0,4026
Wymioty	49/235 (20,9%)	43/236 (18,2%)	1,14 (0,79; 1,65) p = 0,4721	0,03 (-0,05; 0,10) p = 0,4713
Neuropatia obwodowa	61/235 (26,0%)	66/236 (28,0%)	0,93 (0,69; 1,25) p = 0,6235	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6232
Neuropatia czuciowa obwodowa	60/235 (25,5%)	66/236 (28,0%)	0,91 (0,68; 1,23) p = 0,5510	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,5505
Bóle stawów	71/235 (30,2%)	58/236 (24,6%)	1,23 (0,91; 1,65) p = 0,1718	0,06 (-0,02; 0,14) p = 0,1694
Zmniejszony apetyt	42/235 (17,9%)	46/236 (19,5%)	0,92 (0,63; 1,34) p = 0,6523	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6521
Leukopenia	40/235 (17,0%)	45/236 (19,1%)	0,89 (0,61; 1,31) p = 0,5640	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5635
Zakażenie dróg moczowych	33/235 (14,0%)	50/236 (21,2%)	0,66 (0,44; 0,99) p = 0,0443	-0,07 (-0,14; 0,00) NNT = 14 (8; 340) p = 0,0409

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w analizowanych grupach, i w większości nie obserwowano różnic w ryzyku ich wystąpienia. Wyjątek stanowiła ocena zakażenia dróg moczowych, w której odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego u pacjentów otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do grupy CP: RR = 0,66 (95% CI: 0,44; 0,99), p = 0,0443, NNT = 14 (95% CI: 8; 340).

5.6.3.1.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w grupach DUR+CP oraz CP, w fazie leczenia podtrzymującego, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Poszczególne AEs w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+CP vs CP, badanie *DUO-E*.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	16/183 (8,7%)	17/169 (10,1%)	0,87 (0,45; 1,66) p = 0,6724	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,6728
Nudności	22/183 (12,0%)	25/169 (14,8%)	0,81 (0,48; 1,39) p = 0,4460	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4463
Zmęczenie lub osłabienie	19/183 (10,4%)	21/169 (12,4%)	0,84 (0,47; 1,50) p = 0,5467	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5472
Łysienie	2/183 (1,1%)	1/169 (0,6%)	1,85 (0,17; 20,18) p = 0,6150	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,6050
Neutropenia	13/183 (7,1%)	7/169 (4,1%)	1,72 (0,70; 4,20) p = 0,2373	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2249
Zaparcia	13/183 (7,1%)	9/169 (5,3%)	1,33 (0,59; 3,04) p = 0,4930	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4884
Małopłytkowość	6/183 (3,3%)	9/169 (5,3%)	0,62 (0,22; 1,69) p = 0,3473	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3460
Biegunka	28/183 (15,3%)	20/169 (11,8%)	1,29 (0,76; 2,21) p = 0,3461	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3411
Wymioty	13/183 (7,1%)	16/169 (9,5%)	0,75 (0,37; 1,51) p = 0,4222	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4223
Neuropatia obwodowa	5/183 (2,7%)	5/169 (3,0%)	0,92 (0,27; 3,13) p = 0,8984	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8985
Neuropatia czuciowa obwodowa	6/183 (3,3%)	2/169 (1,2%)	2,77 (0,57; 13,54) p = 0,2081	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1785
Bóle stawów	34/183 (18,6%)	16/169 (9,5%)	1,96 (1,13; 3,42) p = 0,0175	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 11 (7; 52) p = 0,0126
Zmniejszony apetyt	9/183 (4,9%)	6/169 (3,6%)	1,39 (0,50; 3,81) p = 0,5278	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5228
Leukopenia	7/183 (3,8%)	9/169 (5,3%)	0,72 (0,27; 1,89) p = 0,5017	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,5020
Zakażenie dróg moczowych	14/183 (7,7%)	23/169 (13,6%)	0,56 (0,30; 1,06) p = 0,0734	-0,06 (-0,12; 0,00) p = 0,0700

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W fazie podtrzymującej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie większości odnotowanych zdarzeń niepożądanych. Jedynie przypadki bólu stawów

występowały znamienne częściej u pacjentek otrzymujących schemat DUR+CP: 1,96 (95% CI: 1,13; 3,42), $p = 0,0175$, NNH = 11 (95% CI: 7; 52).

5.6.3.2 Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

5.6.3.2.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

W tabeli poniżej podsumowano poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w całym okresie obserwacji w grupach DUR+OLA+CP oraz CP.

Tabela 42. Poszczególne AEs w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie *DUO-E*.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	147/238 (61,8%)	128/236 (54,2%)	1,14 (0,98; 1,33) $p = 0,0982$	0,08 (-0,01; 0,16) $p = 0,0959$
Nudności	130/238 (54,6%)	105/236 (44,5%)	1,23 (1,02; 1,48) $p = 0,0286$	0,10 (0,01; 0,19) NNH = 10 (6; 86) $p = 0,0266$
Zmęczenie lub osłabienie	129/238 (54,2%)	105/236 (44,5%)	1,22 (1,01; 1,46) $p = 0,0357$	0,10 (0,01; 0,19) NNH = 11 (6; 134) $p = 0,0336$
Łysienie	121/238 (50,8%)	118/236 (50,0%)	1,02 (0,85; 1,22) $p = 0,8548$	0,01 (-0,08; 0,10) $p = 0,8548$
Neutropenia	99/238 (41,6%)	98/236 (41,5%)	1,00 (0,81; 1,24) $p = 0,9874$	0,00 (-0,09; 0,09) $p = 0,9874$
Zaparcia	78/238 (32,8%)	81/236 (34,3%)	0,95 (0,74; 1,23) $p = 0,7211$	-0,02 (-0,10; 0,07) $p = 0,7210$
Małopłytkowość	71/238 (29,8%)	52/236 (22,0%)	1,35 (0,99; 1,84) $p = 0,0547$	0,08 (0,00; 0,16) $p = 0,0518$
Biegunka	67/238 (28,2%)	66/236 (28,0%)	1,01 (0,75; 1,34) $p = 0,9642$	0,00 (-0,08; 0,08) $p = 0,9642$
Wymioty	61/238 (25,6%)	43/236 (18,2%)	1,41 (0,99; 1,99) $p = 0,0534$	0,07 (0,00; 0,15) $p = 0,0502$
Neuropatia obwodowa	60/238 (25,2%)	66/236 (28,0%)	0,90 (0,67; 1,22) $p = 0,4974$	-0,03 (-0,11; 0,05) $p = 0,4969$
Neuropatia czuciowa obwodowa	60/238 (25,2%)	66/236 (28,0%)	0,90 (0,67; 1,22) $p = 0,4974$	-0,03 (-0,11; 0,05) $p = 0,4969$
Bóle stawów	58/238 (24,4%)	58/236 (24,6%)	0,99 (0,72; 1,36) $p = 0,9583$	0,00 (-0,08; 0,08) $p = 0,9583$
Zmniejszony apetyt	55/238 (23,1%)	46/236 (19,5%)	1,19 (0,84; 1,68) $p = 0,3373$	0,04 (-0,04; 0,11) $p = 0,3356$
Leukopenia	48/238 (20,2%)	45/236 (19,1%)	1,06 (0,73; 1,52) $p = 0,7630$	0,01 (-0,06; 0,08) $p = 0,7629$

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zakażenie dróg moczowych	48/238 (20,2%)	50/236 (21,2%)	0,95 (0,67; 1,35) p = 0,7843	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7843

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości ocenianych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi grupami w ryzyku ich wystąpienia. Wyjątek stanowiły nudności, których ryzyko było istotnie, ponad dwukrotnie zwiększone w grupie DUR+OLA+CP, RR = 1,23 (95% CI: 1,02; 1,48), p = 0,0286, NNH = 10 (95% CI: 6; 86), oraz zdarzenia zmęczenia lub osłabienia, RR = 1,22 (95% CI: 1,01; 1,46), p = 0,0357, NNH = 11 (95% CI: 6; 134).

5.6.3.2.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

W poniższej tabeli podsumowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie leczenia podtrzymującego, dla porównania grup DUR+OLA+CP i CP.

Tabela 43. Poszczególne AEs w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie *DUO-E*.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość	70/192 (36,5%)	17/169 (10,1%)	3,62 (2,22; 5,90) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Nudności	79/192 (41,2%)	25/169 (14,8%)	2,78 (1,87; 4,15) p < 0,0001	0,26 (0,18; 0,35) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Zmęczenie lub osłabienie	62/192 (32,3%)	21/169 (12,4%)	2,60 (1,66; 4,07) p < 0,0001	0,20 (0,12; 0,28) NNH = 6 (4; 9) p < 0,0001
Łysienie	5/192 (2,6%)	1/169 (0,6%)	4,40 (0,52; 37,30) p = 0,1741	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1193
Neutropenia	34/192 (17,7%)	7/169 (4,1%)	4,28 (1,95; 9,39) p = 0,0003	0,14 (0,07; 0,20) NNH = 8 (6; 14) p < 0,0001
Zaparcia	13/192 (6,8%)	9/169 (5,3%)	1,27 (0,56; 2,90) p = 0,5681	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5638
Małopłytkowość	27/192 (14,1%)	9/169 (5,3%)	2,64 (1,28; 5,45) p = 0,0087	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 12 (7; 37) p = 0,0041
Biegunka	34/192 (17,7%)	20/169 (11,8%)	1,50 (0,90; 2,50) p = 0,1230	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,1133

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wymioty	39/192 (20,3%)	16/169 (9,5%)	2,15 (1,25; 3,70) p = 0,0059	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 28) p = 0,0032
Neuropatia obwodowa	12/192 (6,3%)	5/169 (3,0%)	2,11 (0,76; 5,87) p = 0,1517	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1310
Neuropatia czuciowa obwodowa	3/192 (1,6%)	2/169 (1,2%)	1,32 (0,22; 7,81) p = 0,7593	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,7564
Bóle stawów	22/192 (11,5%)	16/169 (9,5%)	1,21 (0,66; 2,23) p = 0,5396	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5361
Zmniejszony apetyt	28/192 (14,6%)	6/169 (3,6%)	4,11 (1,74; 9,68) p = 0,0012	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 10 (6; 19) p = 0,0002
Leukopenia	19/192 (9,9%)	9/169 (5,3%)	1,86 (0,86; 4,00) p = 0,1127	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0979
Zakażenie dróg moczowych	25/192 (13,0%)	23/169 (13,6%)	0,96 (0,56; 1,62) p = 0,8694	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,8696

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obserwowano istotne zwiększenie ryzyka niektórych zdarzeń po zastosowaniu terapii DUR+OLA+CP, w porównaniu z ramieniem CP. Anemia, nudności, zmęczenie lub osłabienie, neutropenia, małopłytkowość, wymioty oraz zmniejszony apetyt występowały istotnie częściej po zastosowaniu durwalumabu z olaparybem, przy czym odnotowano największy wzrost ryzyka wystąpienia neutropenii, RR = 4,28 (95% CI: 1,95; 9,39), p = 0,0003, NNH = 8 (95% CI: 6; 14), a w dalszej kolejności zmniejszonego apetytu, RR = 4,11 (95% CI: 1,74; 9,68), NNH = 10 (95% CI: 6; 19).

5.6.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia

5.6.4.1 Porównanie DUR+CP vs CP

5.6.4.1.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

Autorzy badania *DUO-E* raportowali również poszczególne zdarzenia niepożądane występujące w przynajmniej 3 stopniu nasilenia – informacje o częstości występowania takich zdarzeń w porównaniu grup DUR+CP vs CP podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	51/235 (21,7%)	55/236 (23,3%)	0,93 (0,67; 1,30) p = 0,6772	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6770
Niedokrwistość	37/235 (15,7%)	34/236 (14,4%)	1,09 (0,71; 1,68) p = 0,6851	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6849
Leukopenia	11/235 (4,7%)	13/236 (5,5%)	0,85 (0,39; 1,86) p = 0,6834	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6829
Małopłytkowość	16/235 (6,8%)	11/236 (4,7%)	1,46 (0,69; 3,08) p = 0,3195	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3158
Zmęczenie lub osłabienie	8/235 (3,4%)	7/236 (3,0%)	1,15 (0,42; 3,11) p = 0,7867	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7866

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku zdarzeń niepożądanych rozpatrywanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości ich występowania, co wskazuje na podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń o większym nasileniu podczas stosowania ocenianych interwencji.

5.6.4.1.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

Tabela poniżej zawiera zestawienie częstości występowania AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , w fazie leczenia podtrzymującego dla grupy DUR+CP oraz CP.

Tabela 45. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	51/235 (21,7%)	55/236 (23,3%)	0,93 (0,67; 1,30) p = 0,6772	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6770
Niedokrwistość	37/235 (15,7%)	34/236 (14,4%)	1,09 (0,71; 1,68) p = 0,6851	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6849
Leukopenia	11/235 (4,7%)	13/236 (5,5%)	0,85 (0,39; 1,86) p = 0,6834	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6829
Małopłytkowość	16/235 (6,8%)	11/236 (4,7%)	1,46 (0,69; 3,08) p = 0,3195	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3158
Zmęczenie lub osłabienie	8/235 (3,4%)	7/236 (3,0%)	1,15 (0,42; 3,11) p = 0,7867	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,7866

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W fazie leczenia podtrzymującego nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami DUR+CP oraz CP w ryzyku wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia.

5.6.4.2 Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

5.6.4.2.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

Informacje odnośnie ryzyka pojawienia się poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia w porównaniu grup DUR+OLA+CP i CP zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	64/238 (26,9%)	55/236 (23,3%)	1,15 (0,84; 1,58) p = 0,3689	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3675
Niedokrwistość	56/238 (23,5%)	34/236 (14,4%)	1,63 (1,11; 2,40) p = 0,0128	0,09 (0,02; 0,16) NNH = 11 (7; 48) p = 0,0107
Leukopenia	15/238 (6,3%)	13/236 (5,5%)	1,14 (0,56; 2,35) p = 0,7141	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,7138
Małopłytkowość	14/238 (5,9%)	11/236 (4,7%)	1,26 (0,58; 2,72) p = 0,5530	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5516
Zmęczenie lub osłabienie	12/238 (5,0%)	7/236 (3,0%)	1,70 (0,68; 4,24) p = 0,2555	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2482

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych nie obserwowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Wyjątek stanowiła niedokrwistość w ≥ 3 stopniu nasilenia, w przypadku której obserwowano istotnie zwiększone ryzyko jej wystąpienia w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu z kontrolą: RR = 1,63 (95% CI: 1,11; 2,40), p = 0,0128, NNH = 11 (95% CI: 7; 48).

5.6.4.2.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

Ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w przynajmniej 3 stopniu nasilenia, w porównaniu grup DUR+OLA+CP oraz CP, gdy analizę zawężono do okresu leczenia podtrzymującego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neutropenia	12/192 (6,3%)	1/169 (0,6%)	10,56 (1,39; 80,38) p = 0,0228	0,06 (0,02; 0,09) NNH = 18 (11; 49) p = 0,0021
Niedokrwistość	36/192 (18,8%)	1/169 (0,6%)	31,69 (4,39; 228,64) p = 0,0006	0,18 (0,13; 0,24) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
Leukopenia	2/192 (1,0%)	0/169 (0,0%)	4,40 (0,21; 91,09) p = 0,3375	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2543
Małopłytkowość	1/192 (0,5%)	0/169 (0,0%)	2,64 (0,11; 64,44) p = 0,5510	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4911
Zmęczenie lub osłabienie	4/192 (2,1%)	0/169 (0,0%)	7,93 (0,43; 146,17) p = 0,1638	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0732

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po zawężeniu obserwacji do fazy leczenia podtrzymującego, obserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia w grupie DUR+OLA+CP, w porównaniu z grupą CP: RR = 10,56 (95% CI: 1,39; 80,38), p = 0,0228, NNH = 18 (95% CI: 11; 49). Dodatkowo, również ryzyko wystąpienia niedokrwistości w ≥ 3 stopniu nasilenia było istotnie zwiększone wśród pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP względem grupy CP, RR = 31,69 (95% CI: 4,39; 228,64), p = 0,0006, NNH = 6 (95% CI: 5; 8).

5.6.5 Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem

5.6.5.1 Porównanie DUR+CP vs CP

5.6.5.1.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

Autorzy badania DUO-E wyróżnili również poszczególne zdarzenia niepożądane, uznane za istotne w związku z zastosowaniem olaparybu. Informacje o takich zdarzeniach w grupach DUR+CP oraz CP w całym okresie obserwacji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
MDS/AML	0/235 (0,0%)	0/236 (0,0%)	-	-

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nowe pierwotne nowotwory	1/235 (0,4%)	3/236 (1,3%)	0,33 (0,04; 3,19) p = 0,3417	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3163
Zapalenie płuc	4/235 (1,7%)	1/236 (0,4%)	4,02 (0,45; 35,67) p = 0,2120	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1756

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Opisywane zdarzenia nie były częste (<2%) w żadnej z rozpatrywanych grup i nie stwierdzono, by ryzyko ich wystąpienia różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

5.6.5.1.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o istotnym znaczeniu w związku ze stosowaniem olaparybu, w grupach DUR+CP oraz CP w trakcie leczenia podtrzymującego.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w fazie leczenia podtrzymującego, DUR +CP vs CP, badanie DUO-E.

Kategoria AEs	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
MDS/AML	0/183 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Nowe pierwotne nowotwory	2/183 (1,1%)	2/169 (1,2%)	0,92 (0,13; 6,48) p = 0,9362	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9363
Zapalenie płuc	3/183 (1,6%)	0/169 (0,0%)	6,47 (0,34; 124,29) p = 0,2158	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1323

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia opisywanych zdarzeń niepożądanych.

5.6.5.2 Porównanie DUR+OLA+CP vs CP

5.6.5.2.1 Bezpieczeństwo w całym okresie obserwacji

Dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o specjalnym znaczeniu w związku z zastosowaniem olaparybu, w grupach DUR+OLA+CP vs CP podsumowano w tabeli poniżej. Dane dotyczyły całego okresu obserwacji.

Tabela 50. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie *DUO-E*.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
MDS/AML	0/235 (0,0%)	0/236 (0,0%)	-	-
Nowe pierwotne nowotwory	2/235 (0,9%)	3/236 (1,3%)	0,67 (0,11; 3,97) p = 0,6587	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6562
Zapalenie płuc	12/235 (5,1%)	1/236 (0,4%)	12,05 (1,58; 91,94) p = 0,0164	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 22 (14; 58) p = 0,0018

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach analizy odnotowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia zapalenia płuc wśród pacjentek otrzymujących DUR+OLA+CP, w porównaniu z chorymi z grupy CP: RR = 12,05 (95% CI: 1,58; 91,94), p = 0,0164, NNH = 22 (95% CI: 14; 58).

5.6.5.2.2 Bezpieczeństwo w fazie leczenia podtrzymującego (*maintenance*)

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o istotnym znaczeniu w związku ze stosowaniem olaparybu, w grupach DUR+OLA+CP oraz CP w trakcie leczenia podtrzymującego.

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie *DUO-E*.

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	CP n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
MDS/AML	0/192 (0,0%)	0/169 (0,0%)	-	-
Nowe pierwotne nowotwory	1/192 (0,5%)	2/169 (1,2%)	0,44 (0,04; 4,81) p = 0,5012	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4993
Zapalenie płuc	8/192 (4,2%)	0/169 (0,0%)	14,97 (0,87; 257,50) p = 0,0622	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 24 (14; 87) p = 0,0066

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przeprowadzonej analizie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu dla olaparybu.

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi z dnia 26.07.2024 roku (*ChPL Imfinzi 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

IMFINZI w monoterapii

Bezpieczeństwo produktu IMFINZI stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 045 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt IMFINZI podawano w dawce 10 mg/kg mc. co 2 tygodnie, 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie. Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,7%), biegunka (16,1%), wysypka (15,5%), ból stawów (13,8%), gorączka (13,0%), ból brzucha (13,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (12,1%), świąd (11,4%) oraz niedoczynność tarczycy (10,9%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 . według NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) było zapalenie płuc (3,6%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (0,9%) i zapalenie płuc (0,7%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,2%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,2%).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego IMFINZI podawanego w monoterapii pacjentom leczonym z powodu HCC opiera się na danych pochodzących od 492 pacjentów i było ono spójne z ogólnym profilem bezpieczeństwa w puli pacjentów otrzymujących produkt IMFINZI w monoterapii (N = 4 045). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (20,3%), ból brzucha (17,9%), biegunka (15,9%), świąd (15,4%) oraz

wysypka (15,2%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 były: zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (8,1%) oraz ból brzucha (2,2%).

Leczenie produktem IMFINZI zakończono z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (0,8%) i zapalenie wątroby (0,6%).

Podawanie produktu IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 11,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do opóźnienia lub przerwania podawania było zwiększenie aktywności AspAT/zwiększenie aktywności AlAT (5,9%).

IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 838 pacjentów uczestniczących w 3 badaniach (TOPAZ-1, CASPIAN i DUO-E). Najczęstszymi (> 10%) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (47,3%), niedokrwistość (44,9%), uczucie zmęczenia (38,8%), nudności (38,4%), małopłytkowość (28,0%), łysienie (27,4%), zaparcia (25,9%), zmniejszone łaknienie (21,2%), neuropatia obwodowa (21,2%), ból brzucha (20,3%), biegunka (19,1%), wysypka (18,5%), wymioty (18,0%), leukopenia (17,2%), gorączka (13,4%), artralgia (12,4%), kaszel/kaszel mokry (12,4%), świąd (11,8%), niedoczynność tarczycy (11,0%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (10,7%) i obrzęk tkanek obwodowych (10,1%). Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 , według NCI CTCAE były: neutropenia (30,7%), niedokrwistość (17,1%), małopłytkowość (9,9%), leukopenia (6,4%), uczucie zmęczenia (4,5%), gorączka neutropeniczna (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%) i zapalenie płuc (2,0%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,6% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (0,5%), wysypka (0,5%) i uczucie zmęczenia (0,5%).

Stosowanie produktu leczniczego IMFINZI zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 31,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: neutropenia (15,0%), małopłytkowość (6,8%), niedokrwistość (5,1%) i leukopenia (2,9%).

IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę

Bezpieczeństwo stosowania produktu IMFINZI podawanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę opiera się na danych uzyskanych od 238 pacjentek z rakiem endometrium. Najczęstszymi (> 20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (61,8%), nudności (54,6%), uczucie zmęczenia (54,2%), neuropatia obwodowa (51,7%), łysienie (50,8%), neutropenia (39,5%), zaparcie (32,8%), małopłytkowość (29,8%), biegunka (28,2%), 18 wymioty (25,6%), artralgia (24,4%), wysypka (23,5%), ból brzucha (23,5%), zmniejszone łaknienie (23,1%) i leukopenia (20,2%).

Najczęstszymi (> 2%) działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 według NCI CTCAE były: neutropenia (25,2%), niedokrwistość (23,5%), leukopenia (6,7%), małopłytkowość (5,9%), uczucie zmęczenia (5,5%), gorączka neutropeniczna (3,4%), nudności (2,9%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej / zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%) i neuropatia obwodowa (2,5%).

Podawanie produktu IMFINZI zakończono u 4,6% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (1,7%).

Podawanie produktu IMFINZI przerwano u 38,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: niedokrwistość (13,4%), małopłytkowość (11,8%), neutropenia (10,1%), leukopenia (2,9%), niedoczynność tarczycy (2,1%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMFINZI w monoterapii (N=4 045), u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (N=838) oraz u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb) (N=238). Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji organów i narządów MedDRA. W każdej klasie organów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącą częstością występowania. Kategoria częstości odpowiadająca każdemu działaniu

niepożądanemu jest zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości, działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającego się stopnia ciężkości

Tabela 52. Działania niepożądane w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów: leczonych produktem leczniczym IMFINZI w monoterapii (N=4 045), produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (N=838) lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (N=238) (*ChPL Imfinzi 2024*).

Kategoria częstości	IMFINZI w monoterapii	IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych ^a
Często	Zapalenie płuc ^{b,c} , grypa, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego i zakażenia tkanki miękkiej w jamie ustnej ^d	Zapalenie płuc ^{b,c} , zakażenia górnych dróg oddechowych ^a , zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej ^d	Zapalenie płuc, kandydoza jamy ustnej, zakażenia pochodzenia zębowego oraz zakażenia tkanki miękkiej jamy ustnej ^d
Niezbyt często	-	Kandydoza jamy ustnej, grypa	Grypa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	-	Niedokrwistość, leukopenia ^e , neutropenia ^f , małopłytkowość ^g	Niedokrwistość ^h , leukopenia ^h , neutropenia ^h , małopłytkowość ^h
Często	-	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia ^c	Wybiórcza aplazja czerwono-krwinkowa, gorączka neutropeniczna ^h , limfopenia ⁱ
Niezbyt często	-	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym	Pancytopenia ^h
Rzadko	Trombocytopenia o podłożu immunologicznym ^c	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	-	-	Nadwrażliwość ^{ij}
Zaburzenia endokrynologiczne			
Bardzo często	Niedoczynność tarczycy ^k	Niedoczynność tarczycy ^k	Niedoczynność tarczycy
Często	Nadczynność tarczycy ^l	Nadczynność tarczycy ^l , zapalenie tarczycy ^m	Nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy
Niezbyt często	Zapalenie tarczycy ^m , niedoczynność kory nadnerczy	Niedoczynność kory nadnerczy, cukrzyca typu 1	-
Rzadko	Cukrzyca typu 1, zapalenie przysadki/niedoczynność przysadki, moczówka prosta	-	-

Kategoria częstości	IMFINZI w monoterapii	IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb*
Zaburzenia oka			
Niezbyt często	-	Zapalenie błony naczyniowej oka	Zapalenie błony naczyniowej oka
Rzadko	Zapalenie błony naczyniowej oka	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	-	Zmniejszone łaknienie	Zmniejszone łaknienie ^h
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	-	Neuropatia obwodowa ⁿ	Neuropatia obwodowa, zawroty głowy ⁱ , ból głowy ⁱ , zmiana odczuwania smaku ^{i,o}
Niezbyt często	-	Miastenia	-
Często	-	Neuropatia obwodowa ^k	-
Rzadko	Miastenia, Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ^p	-	-
Nieznana	Nieinfekcyjne zapalenie mózgu ^q , zespół Guillaina-Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego ^r	-	-
Zaburzenia naczyniowe			
Często	-	-	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w obrębie żył ^{i,s}
Zaburzenia serca			
Niezbyt często	Zapalenie mięśnia sercowego	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry	Kaszel/kaszel mokry, duszność ^{i,t}
Często	Zapalenie pęcherzyków płucnych ^c , dysfonia	Zapalenie pęcherzyków płucnych	Zapalenie pęcherzyków płucnych, dysfonia
Niezbyt często	Choroba śródmiąższowa płuc	Choroba śródmiąższowa płuc, dysfonia	Choroba śródmiąższowa płuc
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Biegunka, ból brzucha ^u	Biegunka, ból brzucha ^u , zaparcia, nudności, wymioty	Biegunka, ból brzucha ^u , zaparcia ^h , nudności ^h , wymioty ^h , zapalenie jamy ustnej ^h
Często	-	Zapalenie jamy ustnej ^v	Niestrawność ⁱ , zapalenie jelita grubego ^w
Niezbyt często	Zapalenie jelita grubego ^w , zapalenie trzustki ^x	Zapalenie jelita grubego ^w , zapalenie trzustki ^x	-
Rzadko	Celiakia ^r	Celiakia ^r	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			

Kategoria częstości	IMFINZI w monoterapii	IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + IMFINZI + olaparyb*
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ^y	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej
Często	Zapalenie wątroby ^{c,z} , zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej lub zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej ^{c,y}	Zapalenie wątroby ^{c,z}	-
Niezbyt często	-	-	Zapalenie wątroby ^z
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Wysypka ^{aa} , świąd	Wysypka ^{aa} , łysienie, świąd	Wysypka ^{aa} , łysienie ^h , świąd
Często	Nocne poty	Zapalenie skóry	Zapalenie skóry ^{bb}
Niezbyt często	Zapalenie skóry, łuszczyca, pemfigoid ^{cc}	Pemfigoid ^{cc} , nocne poty, łuszczyca	Nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Artralgia	Artralgia	Artralgia ^h , ból mięśni
Często	Ból mięśni	Ból mięśni	-
Niezbyt często	Zapalenie mięśni ^{dd}	Zapalenie stawów o podłożu immunologicznym, zapalenie mięśni	Zapalenie mięśni
Rzadko	Zapalenie wielomięśniowe ^{ee} , zapalenie stawów o podłożu immunologicznym	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Bardzo często	-	-	Zwiększenie stężenia kreatyniny
Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, dyzuria	Dyzuria
Niezbyt często	Zapalenie nerek ^{ff}	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego ^h
Rzadko	Niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Gorączka	Gorączka, uczucie zmęczenia ^{gg} , obrzęk tkanek obwodowych ^{hh}	Gorączka, uczucie zmęczenia ^h , obrzęk tkanek obwodowych ^{hh}
Często	Obrzęk tkanek obwodowych ^{hh}	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	Reakcja związana z infuzją ⁱⁱ	Reakcja związana z Infuzją ⁱⁱ	Reakcja związana z infuzją

Częstość występowania działań niepożądanych może nie być w pełni przypisywana samemu durwalumabowi, ale może na nią wpływać także choroba podstawowa lub inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu skojarzonym.

- * leczenie w badaniu obejmowało maksymalnie sześć 21-dniowych cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z produktem IMFINZI, a następnie leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem.
- a obejmuje zapalenie krtani, zapalenie nosa i gardła, ropień okołomigdałkowy, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków, zapalenie tchawicy i oskrzeli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.
 - b obejmuje zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez adenowirus, zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus*, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* i zapalenie płuc wywołane przez bakterie. *Legionella*.
 - c obejmuje przypadki śmiertelne.
 - d obejmuje zapalenie dziąseł, zakażenie jamy ustnej, zapalenie przyzębia, zapalenie miazgi, ropień zęba i zakażenie zęba.
 - e obejmuje leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek.
 - f obejmuje neutropenię i zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych.
 - g obejmuje małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi.
 - h działanie niepożądane odnosi się wyłącznie do działań niepożądanych chemioterapii w badaniu DUO-E.
 - i działająca częstość występowania w badaniach klinicznych niepożądanych olaparybu w badaniu DUO-E.
 - j obejmuje nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.
 - k obejmuje autoimmunologiczną niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
 - l obejmuje nadczynność tarczycy, chorobę Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy o podłożu immunologicznym, zmniejszenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi.
 - m obejmuje autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy o podłożu immunologicznym, zapalenie tarczycy i podostre zapalenie tarczycy.
 - n obejmuje neuropatię obwodową, parestezje i czuciową neuropatię obwodową.
 - o obejmuje zmiany odczuwania smaku i zaburzenia odczuwania smaku.
 - p obejmuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i nieinfekcyjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.
 - q zgłaszana częstość występowania w badaniach klinicznych sponsorowanych przez AstraZeneca poza zestawem danych zbiorczych jest rzadka i obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.
 - r zdarzenia zgłaszano na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu.
 - s obejmuje zakrzepicę żył głębokich, zatorowość, zatorowość żylną, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żył powierzchownych i zakrzepicę.
 - t obejmuje duszność i duszność wysiłkową.22
 - u obejmuje ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i ból w boku.
 - v obejmuje zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej.
 - w obejmuje zapalenie jelita grubego, zapalenie jelit, zapalenie jelita grubego i cienkiego oraz zapalenie odbytnicy.
 - x obejmuje zapalenie trzustki i ostre zapalenie trzustki.
 - y obejmuje zwiększoną aktywność transaminazy alaninowej, zwiększoną aktywność transaminazy asparaginianowej, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych i zwiększoną aktywność transaminaz.
 - z obejmuje zapalenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątroby, ostre zapalenie wątroby, hepatotoksyczność i zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym.
 - aa obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę swędzącą, wysypkę krostkową, rumień, egzemę i wysypkę.
 - bb obejmuje zapalenie skóry i zapalenie skóry o podłożu immunologicznym.
 - cc obejmuje pemfigoid, pęcherzowe zapalenie skóry i pęcherzycę. Częstość występowania zgłaszana w ukończonych i trwających badaniach to niezbyt często.
 - dd obejmuje rhabdomiolizę, zapalenie mięśni i zapalenie wielomięśniowe.
 - ee zapalenie wielomięśniowe (śmiertelne) obserwowano u pacjenta leczonego produktem IMFINZI w trwającym sponsorowanym badaniu klinicznym, poza zestawem danych zbiorczych.
 - ff obejmuje autoimmunologiczne zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zapalenie nerek, kłębuszkowe zapalenie nerek i błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek.
 - gg obejmuje uczucie zmęczenia i astenię.
 - hh obejmuje obrzęk tkanek obwodowych i opuchnięcie tkanek obwodowych.
 - ii obejmuje reakcje związane z infuzją i pokrzywkę, która rozpoczyna się w dniu podania leku lub 1 dzień po podaniu leku.

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

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

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2024).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Imfinzi w monoterapii są: kaszel, zakażenia nosogardła, gorączka, biegunka, bóle stawów, ból brzucha, wysypka, świąd i niedoczynność tarczycy. Podczas stosowania produktu Imfinzi w skojarzeniu z chemioterapią, najczęstsze zdarzenia niepożądane (występujące u >1/10 pacjentów) to: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, nudności, zmęczenie, małopłytkowość, zaparcia, zmniejszenie apetytu, ból brzucha, łysienie, wymioty, biegunka, gorączka, wysypka, świąd, neuropatie obwodowe, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle stawów, niedoczynność tarczycy, obrzęk obwodowy i kaszel (EMA 2024).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2020-2024 dostępnych na stronie EMA poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Imfinzi. Ze względu na fakt, że rozszerzenie wskazań do stosowania produktu leczniczego Imfinzi o leczenie skojarzone z produktem Lynparza stosowane w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii opartej na pochodnych platyny u chorych z nowozdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w oparciu o wyniki badania DUO-E nastąpiło dopiero w 2024 r., komunikaty odnośnie

bezpieczeństwa durwalumabu opublikowane przed tą datą dotyczą zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas stosowania leku w innych wskazaniach (*PRAC 2024*). W sprawozdaniach ze spotkań PRAC odnaleziono następujące komunikaty odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu Imfinzi:

- w sprawozdaniach ze spotkań komisji z dni 13-16 stycznia 2020 oraz 9-12 marca 2020: ze względu na przypadki gruźlicy obserwowane podczas stosowania durwalumabu i innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, przeanalizowano dostępne dowody i stwierdzono, że częstość występowania nowych zachorowań oraz reaktywacji latentnej gruźlicy obserwowana podczas leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych mieści się w granicach obserwowanej na świecie zachorowalności na gruźlicę, zalecono kontynuację rutynowego monitorowania bezpieczeństwa wymienionych leków oraz zaktualizowanie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych, podkreślając konieczność wykluczenia etiologii infekcyjnej i związanej z chorobą podstawową u pacjentów z objawami zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (*PRAC 2020, PRAC 2020a*),
- w sprawozdaniach ze spotkań komisji z dni 26-29 października 2020, 3-6 maja 2021 oraz 5-8 lipca 2021: odnotowano nowy sygnał odnośnie bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu, zgłoszony przez system spontanicznego raportowania zdarzeń niepożądanych UE – przypadki zapalenia pęcherza moczowego o podłożu immunologicznym, które uznano za potencjalny efekt klasy dla wymienionych leków i zalecono zaktualizowanie Charakterystyk Produktów Leczniczych w odpowiedni sposób (*PRAC 2020b, PRAC 2021, PRAC 2021a*),
- w sprawozdaniu ze spotkań komisji z dni 26-29 października 2020: ze względu na przypadki eozynofilowego zapalenia powięzi obserwowane podczas stosowania niwolumabu, przeprowadzono analizę pod tym kątem dla wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, uznając, że częstość występowania tego zdarzenia podczas stosowania ICLs jest bardzo niska i brakuje dowodów pozwalających uznać związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem wymienionych leków i występowaniem eozynofilowego zapalenia powięzi, w związku z czym dalsze działania nie są wymagane (*PRAC 2020b*),
- w sprawozdaniach ze spotkań komisji z dni 30 sierpnia -2 września 2021 oraz 10-13 stycznia 2022: odnotowano nowy sygnał odnośnie bezpieczeństwa durwalumabu, zgłoszony przez system spontanicznego raportowania zdarzeń niepożądanych UE – ból stawów, w wyniku przeprowadzonej analizy uznano możliwy związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem

durwalumabu i występowaniem bólu stawów, w związku z czym zalecono zaktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego dodając ból stawów jako działanie niepożądane „bardzo częste” podczas stosowania durwalumabu w monoterapii oraz „częste” podczas leczenia skojarzonego z chemioterapią (*PRAC 2021b, PRAC 2022*),

- w sprawozdaniach ze spotkań komisji z dni 7-10 czerwca 2022 oraz 24-17 października 2022: odnotowano nowy sygnał odnośnie bezpieczeństwa durwalumabu, zgłoszony przez system spontanicznego raportowania zdarzeń niepożądanych UE – poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, w wyniku przeprowadzonej analizy zalecono zaktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego dodając poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego jako działanie niepożądane występujące z częstością „nieznaną” (*PRAC 2022a, PRAC 2022b*),
- w sprawozdaniach ze spotkań komisji z dni 5-8 lutego 2024 oraz 8-11 kwietnia 2024: ze względu na przypadki celiakii obserwowane podczas stosowania ipilimumabu, przeprowadzono analizę pod tym kątem dla wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, uznając, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych i występowaniem celiakii jest możliwy, w związku z czym zalecono zaktualizowanie Charakterystyk Produktów Leczniczych w odpowiedni sposób (*PRAC 2024a, PRAC 2024c*),
- w sprawozdaniu ze spotkania komisji z dni 5-8 lutego 2024: ze względu na przypadki niewydolności trzustki obserwowane podczas stosowania niwolumabu, przeprowadzono analizę pod tym kątem dla wszystkich inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, uznając, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy stosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych i występowaniem niewydolności trzustki jest możliwy, w związku z czym zalecono zaktualizowanie Charakterystyk Produktów Leczniczych w odpowiedni sposób (*PRAC 2024a*),
- w sprawozdaniu ze spotkania komisji z dni 8-11 lipca 2024: odnotowano nowy sygnał odnośnie bezpieczeństwa inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu – przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (*PRAC 2024b*).

W 2020 roku zaktualizowano również Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla Imfinzi o nowe informacje odnośnie bezpieczeństwa leku, uzyskane na podstawie analizy połączonych kohort pacjentów z 9 badań klinicznych oceniających durwalumab w różnych wskazaniach (*PRAC 2020d, PRAC 2020e*).

Ponadto, w wybranych sprawozdaniach ze spotkań komisji podano informacje o prowadzeniu procedury okresowej oceny bezpieczeństwa durwalumabu (PSUSA, z ang. *Periodic Safety Update Report single assessment*) (PRAC 2020c, PRAC 2020d, PRAC 2021c, PRAC 2021d, PRAC 2022a, PRAC 2022c, PRAC 2023), w których zalecano aktualizowanie Charakterystyki Produktu Lekczniczego Imfinzi o kolejne, nowe informacje odnośnie bezpieczeństwa leku, zaznaczając, że stosunek korzyści i ryzyka durwalumabu w zarejestrowanych wskazaniach pozostaje niezmienny.

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze działania niepożądane, związane ze stosowaniem Imfinzi w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, z następową monoterapią Imfinzi, występujące u $\geq 20\%$ pacjentów z rakiem endometrium: neuropatia obwodowa, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, alopecja, zmęczenie, ból brzucha, zaparcia, wysypka, obniżony poziom magnezu, zwiększenie aktywności ALT/AST, biegunka, wymioty, kaszel, zmniejszenie stężenia potasu, duszność, ból głowy, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej i zmniejszenie apetytu (FDA 2024).

Na stronie FDA odnaleziono komunikat o rozszerzeniu wskazań do stosowania durwalumabu (produkt Imfinzi) 14 czerwca 2024 r. o leczenie skojarzone Imfinzi z karboplatiną i paklitakselem, z następowym stosowaniem durwalumabu (Imfinzi) w monoterapii u dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR, w oparciu o wyniki badania *DUO-E*. Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas stosowania durwalumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem ($>25\%$ leczonych pacjentów) wymieniono: neuropatię obwodową, bóle mięśniowo-szkieletowe, nudności, alopecję, zmęczenie, ból brzucha, zaparcia, wysypkę, biegunkę, wymioty i kaszel (FDA 2024a).

Ponadto, odnaleziono komunikaty odnośnie potencjalnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa durwalumabu, zgłoszonych do bazy FAERS w latach 2018-2022 (tj. przed zarejestrowaniem Imfinzi w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium):

- od kwietnia do czerwca 2018 – zgłoszono przypadki niewydolności serca obserwowane podczas stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu – na podstawie dostępnych informacji, FDA zdecydowała o braku konieczności podjęcia działań regulacyjnych, ze względu na przypadki zespołu uwalniania cytokin odnotowane podczas stosowania przeciwciał anti-PD-1/PD-L1 – odpowiednio zaktualizowano Charakterystyki Produktów

Lecznicych, a po obserwacji przypadków gruźlicy zdecydowano o braku konieczności podjęcia działań regulacyjnych w tym zakresie (stan aktualny na: 04.08.2022) (*FDA 2022a*),

- od stycznia do marca 2019 – zgłoszono przypadki odrzucenia przeszczepu narządu łitego obserwowane podczas stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu – FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (stan aktualny na: 22.04.2020) (*FDA 2019*),
- od stycznia do marca 2021 – zgłoszono przypadki twardziny układowej oraz stwardniającego zapalenia dróg żółciowych obserwowane podczas stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu – FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (stan aktualny na: 13.07.2021) (*FDA 2021*),
- od lipca do września 2021 – zgłoszono przypadki zespołu lizy guza obserwowane podczas stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu – FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (stan aktualny na: 11.01.2022) (*FDA 2021a*),
- od kwietnia do czerwca 2022 – zgłoszono przypadki rogowiaaka kolczystokomórkowego obserwowane podczas stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym durwalumabu – FDA prowadzi ocenę pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych (stan aktualny na: 22.02.2023) (*FDA 2022*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 8 456 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem durwalumabu (produkt IMFINZI) (stan na 20.10.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ($n = 3463$; 41,0%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ($n = 1087$; 12,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 1026$; 12,1%), zaburzenia żołądka i jelit ($n = 962$; 11,4%), badania diagnostyczne ($n = 882$; 10,4%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o łącznie 21961 działaniach niepożądanych u 14286 chorych stosujących produkt Imfinzi (durwalumab) (stan na 20.10.2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń: 4224; 19%

wszystkich zdarzeń), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 2883; 13% wszystkich zdarzeń), zaburzenia żołądka i jelit (liczba zdarzeń: 1711; 8% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (liczba zdarzeń: 1446; 7% wszystkich zdarzeń) oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń: 1282; 6% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2024*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30.06.2024 r.) odnotowano łącznie 7 833 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 7 198 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2 563 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Imfinzi (durwalumab), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 2\,825$; 36,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ($n = 1\,513$; 19,3%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) ($n = 1\,396$; 17,8%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ($n = 1\,101$; 14,1%) oraz badania diagnostyczne ($n = 869$; 11,1%) (*FDA 2024b*).

Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo durwalumabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, po których w leczeniu podtrzymującym zastosowany będzie: a) durwalumab w monoterapii u pacjentek z dMMR/MSI-H lub b) durwalumab w skojarzeniu z olaparybem u pacjentek pMMR/MSS, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „(Endometrial Cancer OR uterine cancer) OR (durvalumab OR Imfinzi)”, na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie: „(Endometrial Cancer OR uterine cancer) AND (durvalumab OR Imfinzi)”. Wyszukiwanie przeprowadzono 22 października 2024 r. i otrzymano 24 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 6 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 1 badanie spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Badania w toku oceniające durwalumab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem, z lub bez olaparybu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe, I/II fazy Cel: ocena toksyczności wybranych schematów leczenia opartych o inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych u pacjentów ze złośliwymi guzami litymi w III-IV stopniu zaawansowania, ze szczególnym uwzględnieniem	Rozpoczęcie: 15.12.2020 Zakończenie: 10.12.2025 Liczba uczestników: 200 Sponsor: Western Sydney Local Health District Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		analizy parametrów ocenianych we krwi lub w tkankach	

9 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 2 przeglądy systematyczne: *Bartoletti 2024*, *Kim 2024*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej, wskazując na istotnie wyższą skuteczność leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych dodanymi do standardowej chemioterapii względem wyłącznie chemioterapii w zakresie wydłużania przeżycia wolnego od progresji choroby w I linii leczenia u pacjentek z nowozdiagnozowanym lub nawrotowym zaawansowanym rakiem endometrium, przy czym korzystny efekt terapii jest wyraźniejszy wśród chorych z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów.

Durwalumab + CP + leczenie podtrzymujące (DUR +/-OLA) vs dwulekowa chemioterapia standardowa oparta na platynach (CP) – badanie z randomizacją DUO-E

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie oceniające durwalumab u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w I linii leczenia choroby zaawansowanej – badanie *DUO-E*, opisane w publikacji *Westin 2024* oraz w 4 doniesieniach konferencyjnych: *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* oraz *Van Nieuwenhuysen 2024a*, uwzględniono również dokument *EPAR 2024*. Badanie *DUO-E* było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniem fazy III, przeprowadzonym w 22 krajach.

Badanie było stosunkowo dużą próbą kliniczną, obejmującą 718 pacjentek, przydzielonych do trzech grup leczenia: ramienia oceniającego chemioterapię (karboplatyna + paklitaksel) stosowaną z durwalumabem, a następnie terapię podtrzymującą durwalumabem skojarzonym z olaparybem (DUR+OLA+CP, N = 238), ramienia w którym oceniano chemioterapię skojarzoną z durwalumabem, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem (DUR+CP, N = 235), oraz ramienia w ramach którego pacjentki otrzymywały jedynie chemioterapię (CP, N = 236). Charakterystyka wyjściowa pacjentek była generalnie dobrze zbalansowana między ramionami badania, co wskazuje na prawidłowe przeprowadzenie randomizacji. Mediana wieku pacjentek w populacji ITT wynosiła około 63-64 lata we wszystkich trzech ramionach badania, z zakresem od 22 do 86 lat. Większość pacjentek (77-85%) miała chorobę mierzalną wyjściowo.

Okolo 80% pacjentek w populacji ITT charakteryzowało się brakiem deficytu MMR (mechanizmu naprawy niedopasowanych par zasad DNA, populacja określana jako pMMR), a 20% miało status dMMR

(obecność deficytu mechanizmu naprawczego DNA). Ogółem uwzględniono 191/239 (79,9%) pacjentek w statusie pMMR w grupie DUR+OLA+CP, 192/238 (80,7%) w grupie DUR+CP oraz 192/241 (79,7%) w grupie CP, natomiast pacjentek w statusie dMMR było 48/239 (20,1%) w grupie DUR+OLA+CP, 46/238 (19,3%) w grupie DUR+CP oraz 49/241 (20,3%) w grupie CP. Z uwagi na fakt, że obecnie schemat leczenia podtrzymującego durwalumabem zalecany jest wśród pacjentek z dMMR, natomiast schemat leczenia podtrzymującego durwalumabem oraz olaparybem u pacjentek z pMMR (i takie populacje wskazane są we wnioskowanym programie lekowym), w ramach niniejszej analizy raportowano głównie wyniki oceny porównania DUR+CP vs CP w populacji dMMR oraz DUR+OLA+CP vs CP w populacji pMMR. W badaniu *DUO-E* raportowano wyniki osobno dla tych podgrup – analiza ta była wstępnie zaplanowana w protokole badania, natomiast status MMR był jednym z czynników stratyfikacji stosowanych w badaniu.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). W momencie analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 15,4 (zakres: 0,0-29,1) miesięcy w grupie durwalumabu, 15,4 (zakres: 0,0-31,7) miesięcy w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 (zakres: 0,0-31,6) w grupie kontrolnej chemioterapii.

Wśród populacji pacjentek z dMMR, schemat DUR+CP zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii: **HR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,80)**. Mediana PFS w grupie DUR+CP nie została osiągnięta, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 7,0 (95% CI: 6,7; 14,8) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 67,9% (95% CI: 51,1%; 80,0%) w grupie durwalumabu, oraz jedynie 31,7% (95% CI: 16,7%; 47,9%) w grupie kontrolnej.

Pacjentki z pMMR uzyskiwały istotną korzyść z zastosowania schematu DUR+OLA+CP, w porównaniu do stosowania samej chemioterapii – schemat ten znamienne zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu, **HR = 0,57 (95% CI: 0,44; 0,73)**, a mediana PFS była dłuższa wśród pacjentek otrzymujących durwalumab w skojarzeniu z olaparybem i chemioterapią o około 5 miesięcy w porównaniu z samą chemioterapią: 15,0 (95% CI: 12,4; 18,0) vs 9,7 (95% CI: 9,2; 10,1) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 42,0% (95% CI: 34,1%; 49,6%) w DUR+OLA+CP vs 20,0% (95% CI: 14,1%; 26,7%) w kontroli.

Przeżycie całkowite (OS). Analiza interim przeżycia całkowitego w ramach badania *DUO-E* została przeprowadzona w momencie wykonania głównej analizy PFS – dane w momencie tej analizy nie były

dojrzałe, ogółem do momentu odcięcia danych odnotowano jedynie 199 (28%) zgonów w całej analizowanej populacji. W przypadku pacjentów poddanych ocenie OS w ramach tej analizy, mediana okresu obserwacji wynosiła 18,4 (zakres: 2,1-33,0) miesięcy w grupie DUR+CP, 18,7 (zakres: 1,1-33,4) miesięcy w grupie DUR+OLA+CP, oraz 18,6 (zakres: 0,5-32,9).

W populacji pacjentek z dMMR, w której porównano terapię durwalumabem skojarzonym z chemioterapią z samą chemioterapią, odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po zastosowaniu durwalumabu: **HR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,79)**. Mediana przeżycia nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 23,7 (95% CI: 16,9; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 86,1% w DUR+CP oraz 65,8% w CP.

Wśród pacjentek z pMMR, otrzymujących schemat durwalumabu skojarzonego z olaparybem (dodanych do chemioterapii) lub chemioterapię różnice między interwencjami nie przekroczyły znamienności statystycznej, choć wynik znajduje się na granicy: **HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00)**. Mediana przeżycia w grupie ocenianej interwencji nie została osiągnięta, natomiast w grupie chemioterapii wynosiła 25,9 (95% CI: 25,1; NO) miesięcy. Osiemnastomiesięczne przeżycie bez progresji choroby wyniosło 76,9% w DUR+CP+OLA oraz 69,9% w CP.

Odpowiedź na leczenie. Wśród pacjentek z populacji dMMR, obserwowano istotnie zwiększone prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu schematu z durwalumabem, w porównaniu do samej chemioterapii: iloraz szans uzyskania ORR wynosił **3,68 (95% CI: 1,51; 9,39)** i był znamienny statystycznie.

W przypadku populacji pMMR, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do samej CP: **OR = 1,10 (95% CI: 0,69; 1,74)**.

Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był taki sam w analizowanych grupach, niezależnie od rozpatrywanej populacji i jego mediana wynosiła 2,1 miesiąca.

Wśród pacjentek z populacji dMMR w grupie DUR+CP mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie kontrolnej (CP) wynosiła 10,5 (IQR: 4,5; NO) miesięcy.

Z kolei, u pacjentek z populacji pMMR, otrzymujących zalecanych dla nich schemat DUR+OLA+CP, mediana czasu trwania odpowiedzi została osiągnięta i wynosiła 18,7 (IQR: 8,0; NO) miesięcy i była dłuższa niż ta obserwowana w grupie kontrolnej, która wynosiła 7,6 (IQR: 5,1; 13,1) miesięcy.

Czas do zakończenia leczenia (TDT). W populacji pacjentek z dMMR obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu po zastosowaniu schematu DUR+CP, w porównaniu z samą chemioterapią: **HR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,79)**. Ogółem, zakończenie leczenia odnotowano u 22 (47,8%) pacjentek z grupy DUR+CP oraz u 37 (75,5%) pacjentek z grupy kontrolnej, natomiast mediany czasu do zakończenia leczenia wyniosły w tych grupach odpowiednio 21,2 (95% CI: 9,3; NO) miesięcy oraz 6,7 (95% CI: 5,1; 7,9) miesięcy

Podobnie, w populacji pacjentek z pMMR ryzyko zakończenia leczenia było istotnie niższe wśród pacjentek stosujących schemat leczenia DUR+OLA+CP, w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie chemioterapię: **HR = 0,54 (95% CI: 0,43; 0,69)**. Ogółem, zdarzenia zakończenia leczenia odnotowano u 117 (61,3%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, oraz u 161 (83,9%) chorych z grupy kontrolnej. Mediany czasu do zakończenia leczenia wynosiła 13,4 (95% CI: 10,6; 15,6) miesięcy w grupie interwencji, oraz 9,3 (95% CI: 8,0; 9,9) miesięcy w grupie kontrolnej.

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST). W populacji dMMR odnotowano 16 (34,8%) rozpatrywanych zdarzeń (wprowadzenie pierwszej z kolejnych terapii) w grupie otrzymującej schemat z durwalumabem (DUR+CP vs CP), w porównaniu do 28 (57,1%) zdarzeń w grupie otrzymującej jedynie chemioterapię (CP). Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej z kolejnych terapii nie została osiągnięta w grupie DUR+CP, natomiast w grupie CP wynosiła 8,8 (95% CI: 7,4; NO) miesięcy. Durwalumab dodany do chemioterapii, w porównaniu do samej chemioterapii skutkował istotnym zmniejszeniem ryzyka konieczności wprowadzenia kolejnej terapii: **HR = 0,44 (95% CI: 0,23; 0,82)**.

Wśród pacjentek z populacji pMMR również obserwowano zmniejszenie ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej linii leczenia. Konieczność wprowadzenia kolejnej terapii dotyczyła 94 (49,2%) pacjentek z grupy DUR+OLA+CP, w grupie kontrolnej było to 132 (68,8%) pacjentek. Mediana TFST została osiągnięta w obu grupach, ale była wyraźnie dłuższa u pacjentek otrzymujących oprócz chemioterapii również durwalumab oraz olaparyb: 19,1 (95% CI: 15,7; 24,9) vs 11,7 (95% CI: 10,4; 13,1). Ogółem, schemat DUR+OLA+CP w porównaniu z samą terapią CP istotnie zmniejszał ryzyko konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii: **HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73)**.

Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2). Wśród pacjentek z populacji dMMR odnotowano zdarzenie progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia u 10 (21,7%) pacjentek z grupy DUR+CP oraz 20 (40,8%) pacjentek z grupy CP, przy czym mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 15,2 (95% CI: 11,1; NO) miesięcy. Stosowanie durwalumabu

skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu po kolejnej linii leczenia – hazard względny wynosił **0,32 (95% CI: 0,14; 0,68)**.

Podobnie, pacjentki z populacji pMMR, otrzymujące durwalumab w skojarzeniu z olaparybem oraz chemioterapią, miały istotnie zmniejszone ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu po kolejnej linii leczenia, w porównaniu z samą chemioterapią: **HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,95)**. Mediana PFS2 nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 19,5 (95% CI: 17,4; 23,5) miesięcy; oceniane zdarzenia wystąpiły odpowiednio u 58 (30,4%) oraz 76 (39,6%) pacjentek.

Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST). Terapia skojarzona durwalumabu i chemioterapii, stosowana u pacjentek z dMMR, istotnie zmniejszała ryzyko konieczności zastosowania jeszcze jednej linii leczenia, po leczeniu stosowanym jako kolejne po badaniu *DUO-E* w porównaniu z samą chemioterapią: **HR = 0,34 (95% CI: 0,15; 0,73)**. Mediana TSST nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 16,9 (95% CI: 15,2; NO) miesięcy.

Podobnie, wśród pacjentek z pMMR odnotowano istotną statystycznie korzyść z zastosowania zalecanego dla nich schematu DUR+OLA+CP zamiast samej chemioterapii – HR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,97). Mediana TSST nie została osiągnięta w grupie interwencji, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 25,1 (95% CI: 22,5; NO) miesięcy.

Jakość życia. Ogółem, w porównaniu schematów DUR+OLA+CP oraz CP obserwowano pogorszenie jakości życia (wg kwestionariusza QLQ-C30) w obu grupach, ale było ono niewielkie i nie osiągało istotności klinicznej. Do tego, pogorszenie jakości życia było liczbowo niższe w grupie otrzymującej schemat DUR+OLA+CP, ale różnice względem grupy CP nie osiągnęły istotności statystycznej: MD = 2,96 (95% CI: -13,08; 19,00), $p = 0,7176$ dla ogólnego wyniku. Podobne wyniki odnotowano dla porównania DUR+CP vs CP, przy czym różnica w zmianie ogólnego wyniku QLQ-C30 wynosiła 1,87 (95% CI: -14,71; 18,45) i nie była znamienne statystycznie ($p = 0,8251$).

Zmiany wyników oceny poszczególnych objawów ocenianych kwestionariuszem QLQ-EN24 (ból pleców/miednicy, objawy układu pokarmowego, objawy urologiczne) były małe, częściej obserwowano poprawę (ujemna zmiana), a różnice pomiędzy ocenianymi grupami interwencji a grupą CP nie były znamienne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentek poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii – wyników nie raportowano w podziale na podgrupy wyróżnione względem statusu MMR.

Ogółem, wprowadzenie durwalumabu do schematu leczenia nie zwiększało istotnie zdarzeń niepożądanych w większości rozpatrywanych kategorii, w porównaniu z samą chemioterapią – zarówno ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, jak i ryzyko ciężkich AEs czy zdarzeń niepożądanych w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było podobne w obu analizowanych grupach. Ryzyko wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych było około 4-krotnie wyższe w grupie DUR+CP w porównaniu z CP, i różnice te były istotne statystycznie: RR = 4,14 (95% CI: 2,47; 6,94), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 7). Również, w całym okresie obserwacji, obserwowano istotne zwiększenie częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR = 2,81 (95% CI: 1,03; 7,68), $p = 0,0438$, NNH = 27 (95% CI: 14; 336). Rozpatrując jedynie fazę leczenia podtrzymującego, obserwowano podobne bezpieczeństwo u pacjentek w ramieniu DUR+CP, co u pacjentek w ramieniu CP. Jedyne istotne statystycznie różnice obserwowano dla ryzyka wystąpienia autoimmunologicznych zdarzeń niepożądanych, które występowały około 4-krotnie częściej w ramieniu DUR+CP: RR = 4,16 (95% CI: 1,76; 9,82), $p = 0,0012$, NNH = 9 (95% CI: 6; 19).

W przypadku porównania ramienia DUR+OLA+CP z CP, obserwowano więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, niż w porównaniu ramion DUR+CP vs CP. Ogółem częstość zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami, podobnie jak częstość występowania SAEs oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. W ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano jednak zwiększone ryzyko wystąpienia AEs w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, autoimmunologicznych AEs, oraz ogólnie AEs prowadzących do wstrzymania/opóźnienia leczenia. Prawdopodobnie zdarzenia niepożądane związane z olaparybem prowadziły do tych obserwacji – obserwowano niemal 4-krotne zwiększenie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla olaparybu względem leczenia kontrolnego, RR = 3,47 (95% CI: 1,16; 10,39), $p = 0,0261$, NNH = 24 (95% CI: 14; 130), również częściej obserwowano AEs prowadzące do przerwania olaparybu: RR = 4,16 (95% CI: 1,60; 10,86), $p = 0,0035$, NNH = 15 (95% CI: 10; 38). Szczególnie duże różnice obserwowano w przypadku zdarzeń prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo – ryzyko wystąpienia takich zdarzeń było niemal 13-krotnie wyższe w ramieniu DUR+OLA+CP w porównaniu z ramieniem CP, RR = 12,89 (95% CI: 5,29; 31,44), $p < 0,0001$, NNH = 4

(95% CI: 4; 6). W fazie leczenia podtrzymującego odnotowano w większości rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych zwiększenie ryzyka ich wystąpienia – jedynie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego znaczenia dla olaparybu, ryzyko zdarzeń prowadzących do przerwania chemioterapii oraz ryzyko zdarzeń prowadzących do zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. W szczególności, w ramieniu DUR+OLA+CP obserwowano prawie dwukrotne zwiększenie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych: RR = 1,95 (95% CI: 1,18; 3,21), $p = 0,0092$, NNH = 10 (95% CI: 6; 33), natomiast największy wzrost ryzyka obserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo: RR = 13,86 (95% CI: 5,16; 37,28), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 5).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ogółem najczęściej obserwowano niedokrwistość, nudności, zmęczenie lub astenię oraz łysienie, natomiast w fazie leczenia podtrzymującego najczęściej obserwowanymi poszczególnymi AEs były nudności, niedokrwistość oraz zmęczenie/astenia. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niski stopień nasilenia i w większości przypadków były kontrolowane za pomocą modyfikacji stosowanego dawkowania.

10 Dyskusja

Nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10: C54) to najczęstszy nowotwór złośliwy żeńskich narządów płciowych, który w 2021 r. odpowiadał za 6 024 zachorowań oraz 1 647 zgonów kobiet w Polsce (zgodnie z danymi opublikowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów) (KRN 2024). Kluczową rolę w rozwoju raka endometrium odgrywa nadmierna stymulacja błony śluzowej trzonu macicy przez estrogeny, bez równoważącego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika, długi okres miesiączkowania, leczenie tamoksyfenem oraz zespół Lyncha. Głównym objawem raka endometrium są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych, a z uwagi na ich częste występowanie, u większości chorych rak trzonu macicy jest diagnozowany na wczesnym etapie. Ostateczne rozpoznanie opiera się na wyniku badania patomorfologicznego materiału uzyskanego w trakcie biopsji błony śluzowej trzonu macicy (PTOK 2013). Wynik badania histopatologicznego powinien określać typ histologiczny, a w przypadku raka endometrialnego, stopień jego zróżnicowania histopatologicznego. Już na tym etapie, zalecane jest również przeprowadzenie oceny molekularnej nowotworu, pozwalającej na sklasyfikowanie guza jest jako jeden z 4 podtypów, różniących się między sobą profilem mutacji, immunogennością, prognozą i zalecanym postępowaniem terapeutycznym: nowotwory z mutacją w genie POLE (POLE EDM), nowotwory z deficytem MMR, charakteryzujące się wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR/MSI-H), nowotwory z nieprawidłowościami TP53 (CNhigh) lub nowotwory niesklasyfikowane pod względem molekularnym (CNlow) (PTGO 2023).

Spośród wymienionych podtypów molekularnych raka endometrium najczęściej występują nowotwory niesklasyfikowane pod względem molekularnym (40-50%), charakteryzujące się niską zmiennością liczby kopii genów (CNlow, z ang. *copy number low*), obejmujące raki endometrium typu *low grade*, w których nie występuje zjawisko niestabilności mikrosatelitarnej. Druga pod względem częstości występowania grupa (20-30%) to nowotwory z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR), co stanowi kluczowy dla utrzymania stabilności genomu proces, polegający na korygowaniu błędów powstałych podczas replikacji i rekombinacji genów, które prowadzą do tworzenia niesparowanych zasad. Upośledzenie tego procesu powoduje niestabilność genomu oraz kumulację mutacji, szczególnie w regionach prostych, powtarzalnych sekwencji DNA, znanych jako mikrosatelity. Skutkiem tego jest niestabilność mikrosatelitarna (MSI, z ang. *microsatellite instability*), która prowadzi do hipermutacji (10-100 mutacji/Mb). Mutacje w genie POLE oraz nieprawidłowości TP53 wykrywane są w odpowiednio

6-9% i 12-18% przypadków. Nowotwory zaliczane do podgrupy POLE-mut/POLE EDM często charakteryzują się wysoką złośliwością histologiczną i reprezentują endometrioidalny podtyp nowotworu. Ich najważniejszą cechą kliniczną jest doskonałe rokowanie oraz długie przeżycie pacjentek, pod warunkiem wykrycia określonego wariantu mutacji w genie *POLE*. Z kolei, nowotwory klasyfikowane jako raki surowicze z mutacją w genie *p53*, charakteryzują się wysoką zmiennością liczby kopii genów (CNhigh, z ang. *copy number high*) i złym rokowaniem (PTGO 2023, Wilczyński 2023).

U zdecydowanej większości pacjentek rak endometrium rozpoznawany jest we wczesnym stadium, związanym z 81% 5-letnim przeżyciem ogólnym (u tych chorych najczęściej możliwa jest terapia z intencją wyleczenia – leczenie operacyjne z lub bez leczenia uzupełniającego, a u chorych niekwalifikujących się do takiego postępowania – radioterapia) (Green 2020, PTGO 2023). Szacuje się, że około 15% pacjentek zdiagnozowanych zostaje w stadium zaawansowanym, a ich 5-letni wskaźnik przeżycia całkowitego wynosi odpowiednio 40-65% i 15-17% dla stopni FIGO III i IVA-B. Większość pacjentek nie kwalifikuje się do leczenia radykalnego, a postępowanie opiera się na terapii systemowej, obejmującej hormonoterapię, chemioterapię i terapię celowaną (Salmon 2024, Green 2020, PTGO 2023). Hormonoterapia jest dopuszczalną terapią pierwszej linii zaawansowanego raka endometrium, jednak jest możliwa do zastosowania u niewielkiej, wyselekcjonowanej grupy chorych. Od wielu lat, standardem leczenia pierwszego rzutu wśród pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem endometrium pozostaje chemioterapia – schemat karboplatyna + paklitaksel (PTGO 2023). Jednak, wyniki leczenia chemioterapią pozostają niezadowalające – pomimo stosunkowo wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie obserwowanego w badaniach klinicznych, korzystne efekty terapii nie utrzymują się długoterminowo, czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby są stosunkowo krótkie, a nawrót lub progresję choroby obserwuje się u blisko połowy chorych, przy ograniczonych możliwościach leczenia kolejnych linii (Coleman 2023, Tronconi 2022). Należy zauważyć również, że w ostatnich latach nie odnotowano poprawy w zakresie przeżycia pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem endometrium, które utrzymuje się na stosunkowo niskim poziomie (Eskander 2023, Vetter 2024). Chemioterapia zwykle stosowana jest przez krótki okres czasu, ze względu na ograniczoną tolerancję pacjentek związaną z jej toksycznością (obrzękiem limfatycznym, neurotoksycznością, zmęczeniem, nudnościami, wymiotami i łysieniem). Co więcej, niemal 50% pacjentek doświadcza progresji choroby w ciągu roku od rozpoczęcia terapii skojarzonej karboplatyną i paklitakselem (APD Imfinzi 2024). Dodatkowym obciążeniem dla tej grupy chorych są uciążliwe objawy chorobowe (obok charakterystycznych dla raka endometrium krwawień z dróg rodnych, obserwuje się większe nasilenie i częstsze występowanie niespecyficznych objawów chorobowych, takich jak wzdęcia i bóle brzucha oraz dolegliwości bólowe okolicy

miednicy) (Biete 2017). Istnieje więc istotna niezaspokojona potrzeba kliniczna zapewnienia tej grupie pacjentek dostępu do nowej, tolerowalnej i skutecznej formy terapii, jaką jest leczenie celowane.

Szansą na poprawę wyników leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium są nowe leki, o ukierunkowanym mechanizmie działania. W opublikowanych w ostatnim czasie badaniach klinicznych wykazano skuteczność w zakresie wydłużania czasu do progresji choroby lub zgonu wybranych przeciwciał anty-PD-1/PD-L1 dodanych do chemioterapii stosowanej w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, z następową kontynuacją immunoterapii w ramach leczenia podtrzymującego względem samej chemioterapii (Eskander 2023, Mirza 2023, Westin 2024, Vetter 2024, Bartoletti 2024, Kim 2024). Korzyści z zastosowania immunoterapii utrzymywały się w długim okresie obserwacji i dotyczyły całej grupy wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, chociaż korzystny efekt terapii skojarzonej był wyraźniejszy wśród pacjentek z dMMR/MSI-H (Mirza 2023, Scott 2024). W badaniu DUO-E wykazano dodatkowe korzyści kliniczne z dodania inhibitora PARP – olaparybu do leczenia podtrzymującego przeciwciałem anty-PD-L1, durwalumabem, następującego po leczeniu chemioterapią + durwalumabem w grupie chorych z pMMR. Opublikowanie wyników wymienionego badania skutkowało dopuszczeniem do obrotu durwalumabu i olaparybu w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z dMMR, po którym następuje leczenie podtrzymujące (ChPL Imfinzi 2024).

Ekspresja białka liganda programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) to adaptacyjna odpowiedź immunologiczna, która pomaga nowotworowi uniknąć wykrycia i eliminacji przez układ immunologiczny. Ekspresja PD-L1 może być indukowana przez sygnały zapalne (np. interferon gamma) i może ulegać ekspresji zarówno na komórkach nowotworowych, jak i komórkach układu immunologicznego związanych z nowotworem w mikrośrodowisku guza. PD-L1 blokuje działanie limfocytów T i ich aktywację poprzez interakcję z PD-1 i CD80 (B7.1). Wiążąc się ze swoimi receptorami, PD-L1 redukuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację i wytwarzanie cytokin. Durwalumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80 (B7.1). Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Selektowna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T (ChPL Imfinzi 2024).

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa durwalumabu w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia pierwotnie

zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, u chorych kwalifikujących się do terapii systemowej, po którym w leczeniu podtrzymującym stosowano: a) durwalumab w monoterapii u pacjentek z zaburzeniami systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H) potwierdzonej zwalidowanym testem lub b) durwalumab w skojarzeniu z olaparybem u pacjentek bez zaburzeń systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) lub bez wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (MSS) potwierdzonej zwalidowanym testem lub u pacjentek z niezidentyfikowanym statusie molekularnym guza (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi wg EMA [*ChPL Imfinzi 2024*]). Jako właściwy komparator w niniejszej analizie klinicznej wybrano schemat karboplatyna + paklitaksel, refundowany dla polskich chorych i wskazywany w wytycznych klinicznych jako preferowany schemat chemioterapii w tej grupie pacjentek (*APD Imfinzi 2024*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne, w którym oceniano wpływ dodania durwalumabu do standardowej chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna i paklitaksel), a następnie leczenia podtrzymującego durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu na wyniki u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem endometrium – badanie *DUO-E*. Jest to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona, kontrolowana placebo próba kliniczna fazy III, w której przydzielano pacjentki do trzech grup leczenia, otrzymujących odpowiednio: chemioterapię w skojarzeniu z durwalumabem + leczenie podtrzymujące durwalumabem z olaparybem (DUR+OLA+CP), chemioterapię w skojarzeniu z durwalumabem + leczenie podtrzymujące durwalumabem (DUR+CP), chemioterapię bez leczenia podtrzymującego (CP). Aby utrzymać zaślepienie, w odpowiednich grupach chorych stosowano placebo dopasowane do nieobecnego leku. Do badania włączono dorosłe kobiety z nowo zdiagnozowanym rakiem endometrium w stadium FIGO III lub IV lub z nawrotowym rakiem endometrium, które nie otrzymały wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego. Kryterium włączenia był również znany status MMR (tj. brak zaburzeń lub upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów, ang. *mismatch repair*), przy czym brak deficytu MMR odnotowano u około 80% pacjentek, a status dMMR – u około 20% chorych. Z uwagi na fakt, że obecnie leczenie podtrzymujące durwalumabem jest zalecane oraz zarejestrowane wśród pacjentek z dMMR, natomiast leczenie podtrzymujące durwalumabem oraz olaparybem u pacjentek z pMMR (i takie populacje wskazane są we wnioskowanym programie lekowym), w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono przede wszystkim ocenę leczenia DUR+CP vs CP w populacji dMMR oraz DUR+OLA+CP vs CP w populacji pMMR.

W analizie przeprowadzonej przy dacie odcięcia danych 12 kwietnia 2023 r. mediana obserwacji była równa 15,4 miesięcy w grupie durwalumabu, 15,4 mies. w grupie durwalumabu skojarzonego z olaparybem oraz 12,6 mies. w grupie kontrolnej. Wykazano, że wśród pacjentek z dMMR, durwalumab dodany do chemioterapii opartej na platynie, a następnie stosowany w leczeniu podtrzymującym, istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie (w ocenie badacza), w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Wśród pacjentek z pMMR również odnotowano istotną korzyść z zastosowania odpowiedniego schematu leczenia (DUR+OLA+CP), w porównaniu do samej chemioterapii – schemat ten znamienne zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu. W populacji ITT oceniano PFS zarówno w ocenie badaczy, jak i w ocenie niezależnej komisji i dla obu wymienionych punktów końcowych zaobserwowano istotną statystycznie korzyść obu ocenianych schematów zawierających durwalumab, w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Ponadto, w populacji pacjentek z deficytem MMR odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w grupie leczonej durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią względem samej chemioterapii. Z kolei, wśród pacjentek z pMMR, zaobserwowano liczbowo mniej zgonów w grupie DUR+OLA+CP względem CP, chociaż różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Należy zaznaczyć jednak, że dane odnośnie przeżycia całkowitego były niedojrzałe. W ramach analizy odpowiedzi na leczenie zaobserwowano istotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu schematu DUR+CP w porównaniu do samej chemioterapii wśród pacjentek w populacji dMM oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentek otrzymujących schemat DUR+OLA+CP, w porównaniu do samej CP w populacji pMMR. Ponadto, odnotowano istotną przewagę schematu DUR+CP, w porównaniu z samą chemioterapią w populacji pacjentek z dMMR oraz schematu DUR+OLA+CP, w porównaniu do chemioterapii w populacji pacjentek z pMMR dla następujących punktów końcowych: czas do zakończenia leczenia, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas drugiego przeżycia wolnego od progresji, czas do drugiej kolejnej terapii.

Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentek poddanych randomizacji, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę przepisanej chemioterapii – wyników nie raportowano w podziale na podgrupy wyróżnione względem statusu MMR. Najczęściej obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: niedokrwistość, nudności, zmęczenie lub astenię oraz łysienie, natomiast w fazie leczenia podtrzymującego najczęściej występowały: nudności, niedokrwistość oraz zmęczenie/astenia. Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych miała niski stopień nasilenia i była kontrolowana za pomocą modyfikacji dawkowania leku. Ogółem, wprowadzenie durwalumabu do schematu leczenia nie zwiększało istotnie zdarzeń niepożądanych w porównaniu z samą chemioterapią; dla większości rozpatrywanych kategorii,

w tym zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich AEs czy zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami. Rozpatrując jedynie fazę leczenia podtrzymującego, również obserwowano podobne bezpieczeństwo u pacjentek leczonych DUR+CP oraz u chorych otrzymujących CP dla większości analizowanych zdarzeń niepożądanych. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami DUR+CP vs CP dotyczyły zwiększenia ryzyka autoimmunologicznych AEs oraz częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki olaparybu/placebo. W przypadku porównania DUR+OLA+CP z CP, obserwowano więcej istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami niż w porównaniu DUR+CP vs CP. Częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, SAEs oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była podobna między grupami. Jednak w grupie DUR+OLA+CP obserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia AEs ≥ 3 stopnia, autoimmunologicznych AEs oraz AEs prowadzących do wstrzymania/opóźnienia leczenia. fazy leczenia podtrzymującego również odnotowano znamienne zwiększenie ryzyka w większości rozpatrywanych kategorii zdarzeń niepożądanych w grupie DUR+OLA+CP vs CP. Ponadto w grupie DUR+OLA+CP względem grupy kontrolnej obserwowano znamienne większe ryzyko zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla olaparybu oraz AEs prowadzących do przerwania lub zmniejszenia dawki olaparybu/placebo. Prawdopodobnie, za obserwowane różnice pomiędzy grupami DUR+OLA+CP vs CP odpowiadały zatem zdarzenia niepożądane związane z olaparybem.

11 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- W ramach prowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z następowym leczeniem podtrzymującym w docelowej populacji chorych – badanie RCT *DUO-E*; brak innych badań eksperymentalnych oraz brak informacji odnośnie skuteczności leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Było to jednak badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, o odpowiedniej liczebności, które uzyskało bardzo dobrą jakość wg skali Jadad (5/5), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko dla wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Docelowymi populacjami przyjętymi w analizie, zgodnie z ostateczną rejestracją ocenianych interwencji, są pacjentki z dMMR dla schematu leczenia DUR+CP oraz pacjentki pMMR dla schematu DUR+OLA+CP. W badaniu *DUO-E* warunkiem randomizacji była dostępność wyniku badania MMR, ale leczenie przypisywano bez względu na status MMR (ostateczna rejestracja w poszczególnych populacjach MMR została zdefiniowana na podstawie wyników badania). Analizy w podgrupach MMR były jednak wstępnie zaplanowane w protokole badania i nie miały charakteru eksploracyjnego, natomiast status MMR był jednym z czynników stratyfikacji przy randomizacji. Dodatkowym ograniczeniem może być także niższa liczebność populacji dMMR, która stanowiła około 20% całej badanej populacji w *DUO-E*, co przekłada się na niższą moc statystyczną i trudności w osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie.
- W badaniu *DUO-E* nie włączano pacjentek z ECOG 2.
- W badaniu *DUO-E* zaplanowano ocenę jakości życia pacjentek, ale w ramach publikacji *Westin 2024* nie raportowano wyników tej oceny, podano jedynie informację, że ocena jakości życia jest prowadzona i zostanie opublikowana w późniejszym terminie; wyniki oceny jakości życia w ograniczonym zakresie (jedynie dwa kwestionariusze QLQ-C30 oraz QLQ-E24, ocena tylko w populacji ITT) odnaleziono w raporcie *EPAR 2024*, ale szczątkowe raportowanie jedynie na wykresach ograniczają wiarygodność tych analiz.

- W badaniu *DUO-E* dane odnośnie przeżycia całkowitego były niedojrzałe, co szczególnie ogranicza możliwość uzyskania statystycznie istotnych wyników w mniejszej liczebnościowo populacji pacjentek z dMMR.

12 Wnioski końcowe

Durwalumab, inhibitor immunologicznych punktów kontrolnych, w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą na związkach platyny, w pierwszej linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, po której następuje leczenie podtrzymujące durwalumabem w monoterapii (dMMR) lub durwalumabem w skojarzeniu z inhibitorem PARP – olaparybem (pMMR) wykazuje istotnie wyższą skuteczność kliniczną względem samej chemioterapii, będącej obecnie standardem leczenia. W wiarygodnym badaniu z randomizacją i podwójnym zaślepieniem potwierdzono znamienne wydłużenie przeżycia bez progresji choroby oraz czasu do następnej i kolejnych linii leczenia, a w większej liczbowo populacji pMMR także przeżycia całkowitego oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz nie pogorszonej jakości życia.

Refundacja durwalumabu oraz w leczeniu podtrzymującym olaparybu w części populacji stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z nowo rozpoznany zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium wynikające z braku dostępności do nowych bardziej skutecznych niż klasyczna chemioterapia form leczenia, umożliwiających uzyskanie jak najdłuższego przeżycia bez progresji na wczesnych etapach leczenia przeciwnowotworowego.

13 Załączniki

13.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 54. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniu *DUO-E*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	DUO-E	
Oceniane porównanie	DUR+CP vs CP, DUR+OLA+CP vs CP	
Oceniany punkt końcowy	PFS, OS, bezpieczeństwo	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Badanie opisane jako próba z randomizacją, randomizacja opisana jako stratyfikowana, zaznaczono że użyto kodów randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie opisane jako podwójnie zaślepiene
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie opisane jako podwójnie zaślepiene
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W badaniu w ocenie skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT), w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentów otrzymujących leczenie
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Główną analizę prowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję oceniano według ustalonych kryteriów RECIST v1.1 Ocena zgonu była obiektywnym punktem końcowym
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Na podstawie publikacji <i>Westin 2024</i> nie jest jasne, czy osoby oceniające punkty końcowe podlegały zaślepieniu, natomiast dane w portalu <i>clinicaltrials.gov</i> wskazują na zaślepienie tych osób W ramach badania wykonano dodatkową analizę wrażliwości PFS w ocenie zaślepionej, niezależnej komisji- jej wyniki były zgodne z oceną główną wykonywaną przez badaczy
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

13.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

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

Tabela 55. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

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

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

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
 Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
 ^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
 & pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

13.2.2 Skala Jadad

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

Tabela 62. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

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

13.2.3 Skala AMSTAR 2

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do

przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 63. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskały dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami?	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>		
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: - populacja - interwencja - komparatory - punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	RCTs	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych:

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

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

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

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

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

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

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

13.2.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status/QoL*), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków). Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status/QoL*) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.

Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

Klinicznie istotna zmiana wynosi ± 10 punktów (*Pothuri 2020*).

13.2.5 Kwestionariusz EORTC QLQ-EN24

Kwestionariusz EORTC QLQ-EN24 to osobny moduł kwestionariusza oceny jakości życia, specyficzny dla oceny objawów związanych z rakiem endometrium, przeznaczony do oceny jakości życia wraz z bardziej ogólnym kwestionariuszem QLQ-C30. Moduł zawiera 24 pytania, dotyczące objawów związanych z rakiem endometrium, aktywności seksualnej, oraz postrzegania własnego ciała – ogółem, wyróżnia się w nim podskale obejmujące objawy obrzęku, urologiczne, ze strony układu pokarmowego, objawy bólu pleców/miednicy, objawy związane z czynnością seksualną pochwy, bóle stawów/mięśni, drętwienia/uczucie mrowienia, a także pytania odnośnie utraty włosów, zmian smaku, obrazu własnego ciała oraz aktywności seksualnej. Podobnie jak w przypadku kwestionariusza QLQ-C30, wyniki transformowane są na skalę 0-100 i wyższy wynik oceny objawów oznacza ich pogorszenie, natomiast wyższy wynik w ocenie pytań dotyczących aktywności seksualnej oznacza większą sprawność/zadowolenie z aktywności seksualnej (*Greimel 2011*).

13.1 Pełna ocena opracowań wtórnych według AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 64. Pełna ocena opracowań wtórnych według AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Bartoletti 2024</i>	<i>Kim 2024</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	
SPEŁNIONO Pisemny protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO: CRD42023491732.	SPEŁNIONO Pisemny protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO: CRD42023475669.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	
NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania z randomizacją; nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania z randomizacją; nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Cochrane Library (do 1 listopada 2023). Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o zastosowaniu restrykcji językowych. Nie podano zastosowanych kwerend wyszukiwania. Przeszukano abstrakty z konferencji ASCO, ESMO (do 1 listopada 2023). Przeszukano ręcznie referencje i cytowania publikacji do kluczowych badań (<i>pivotal trials</i>).	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (do 11 listopada 2023). Podano słowa kluczowe i szczegółowe kwerendy wyszukiwania. Nie podano informacji o zastosowaniu restrykcji językowych. Na stronach internetowych ASCO, SGO, ESMO poszukiwano materiałów konferencyjnych (abstraktów, plakatów i prezentacji)
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 3 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 recenzentów; w przypadku kwestii spornych przeprowadzano dyskusję z trzecim badaczem w celu osiągnięcia konsensu.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano podstawowe informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Podano podstawowe informacje dotyczące charakterystyki włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u>	

Bartoletti 2024	Kim 2024
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji	
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]	
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE SPEŁNIONO Autorzy przeglądu nie przeanalizowali możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO Nie uwzględniono możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO Autorzy nie zbadali źródeł zaobserwowanej heterogeniczności oraz nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu	NIE SPEŁNIONO Autorzy nie zbadali źródeł zaobserwowanej heterogeniczności oraz nie przedyskutowali jej wpływu na wyniki i wnioski przeglądu
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO Autorzy podali potencjalne konflikty interesów, zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy podali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ

13.2 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Westin 2024	Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J, Sundborg M, Shai A, de la Garza J, Nishio S, Gold MA, Wang K, McIntyre K, Tillmanns TD, Blank SV, Liu JH, McCollum M, Contreras Mejia F, Nishikawa T, Pennington K, Novak Z, De Melo AC, Sehouli J, Klasa-Mazurkiewicz D, Papadimitriou C, Gil-Martin M, Brasiuniene B, Donnelly C, Del Rosario PM, Liu X, Van Nieuwenhuysen E. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 2024; 42(3):283-299. DOI:10.1200/JCO.23.02132
Baurian 2024 (doniesienie konferencyjne)	SGO 2024 Baurain, JF, et al. Durvalumab + carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab ± olaparib as a first-line treatment for endometrial cancer: overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial. Dostępne online pod adresem: https://oncologycongressresource.com/2024/sgo/sgo-2024-baurain-jf-et-al-duo-e-secondary-endpoints-by-mmr-status-oral-presentation/ Data ostatniego dostępu: 02.09.2024
Chon 2024 (doniesienie konferencyjne)	SGO 2024 Chon, HS, et al. Durvalumab + carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer (DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10): objective response rate and duration of response by mismatch repair status. Dostępne online pod adresem: https://oncologycongressresource.com/2024/sgo/sgo-2024-chon-hs-et-al-duo-e-final-pfs-orr-and-dor-encoreplus-oral-presentation/ Data ostatniego dostępu: 02.09.2024
Van Nieuwenhuysen 2024 (doniesienie konferencyjne)	Van Nieuwenhuysen E, Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, Blank SV, Liu J, McCollum M, Mori M, Moore KN, Joseph de Pádua C, Martinez-Garcia J, Papadimitriou C, Grisan K, Póka RL, Donnelly C, Liu X, Westin S. 40MO First-line (1L) durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib for endometrial cancer (EC) (DUO-E): Objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and time to treatment discontinuation or death (TDT) by mismatch repair (MMR) status. ESMO Open 2024; 9. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103540
Van Nieuwenhuysen 2024a (doniesienie konferencyjne)	Van Nieuwenhuysen E, Baurain JF, Chon HS, Thomes Pepin J, Sundborg MJ, Gold MA, Kim BG, Blank SV, Liu JH, McCollum M, Mori M, Jonuškienė G, Moore KN, Novák Z, Ramos P, De Padua CAJ, Gil-Martin M, Kowgier M, Del Rosario PM, Westin SN. Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib as first-line treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in DUO-E: Results by BRCA1 / BRCA2 mutation (BRCAm) status. JCO. 2024;42(16_suppl):5595-5595. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5595

13.3 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeni

W analizie pełnych tekstów uwzględniono tylko jedno badanie, zostało ono włączone do analizy, więc żaden rekord nie został wykluczony po analizie pełnych tekstów.

13.4 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Bartoletti 2024** Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, Scambia G, Puglisi F, Pignata S. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2024; 125:102701. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102701
- Kim 2024** Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, Lee J-Y, Park S-Y, Fotopoulou C, Lim MC. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2024; 187:85-91. DOI:10.1016/j.ygyno.2024.05.006

13.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Dai Y, Muaibati M, Xie W, Abasi A, Li K, Tong Q, Zhang T, Meng Y, Zhuang L, Huang X. PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Invest* 2022; 40(3):293-309. DOI:10.1080/07357907.2021.2012188
- Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2020; 40:1-7. DOI:10.1200/EDBK_280503
- Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol* 2022; 12. DOI:10.3389/fonc.2022.844801
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w monoterapii stosowanych na różnych etapach leczenia zaawansowanego raka endometrium, w przeglądzie nie skupiono się na ocenie pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym EC i nie uwzględniono żadnego badania oceniającego wpływ dodania durwalumabu, do chemioterapii opartej na platynie z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu w tej populacji
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie opisujące skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w terapii raka endometrium, w publikacji nie przedstawiono żadnych informacji (w szczególności, brak informacji o prowadzonym wyszukiwaniu), które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny bez metaanalizy opisujący rolę inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu raka endometrium, ze szczególnym uwzględnieniem wcześniej leczonych chorych z zaawansowanym lub nawrotowym EC, w przeglądzie nie skupiono się na ocenie pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym EC i nie uwzględniono żadnego badania oceniającego wpływ dodania durwalumabu, do chemioterapii opartej na platynie z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu w tej populacji

13.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 21 października 2024 roku.

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	durvalumab[nm] OR durvalumab[all]	2009
2	"Endometrial Neoplasms"[mh] AND endometrial cancer	27493
3	#1 AND #2	10

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	durvalumab AND [embase]/lim	13108
2	('endometrium cancer'/exp OR (endometrial AND cancer)) AND [embase]/lim	82362
3	#1 AND #2	345

Tabela 67. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	durvalumab	1383
2	[mh "endometrial neoplasms"] OR endometrial cancer	3208
3	#1 AND #2	33

13.7 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 68. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DUO-E.

DUO-E (NCT04269200, publikacja <i>Westin 2024</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>Baurian 2024</i> , <i>Chon 2024</i> , <i>Van Nieuwenhuysen 2024</i> i <i>Van Nieuwenhuysen 2024a</i> , dokument EPAR 2024)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, z trzema ramionami		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	bd. (22 kraje)	Sponsor	AstraZeneca
Okres obserwacji	>12 miesięcy w momencie odcięcia danych dla analizy opisanej w publikacji <i>Westin 2024</i> (12 kwietnia 2023 roku)		
Oszacowanie wielkości próby	Przy założeniu mediany PFS wynoszącej 12 miesięcy dla grupy kontrolnej (chemioterapii) oraz hazardu względnego (HR) wynoszącego 0,70 dla durwalumabu w porównaniu z kontrolą oraz 0,55 dla durwalu-mabu z olaparybem w porównaniu z kontrolą, uwzględnienie około 699 chorych pozwoliłoby na zapew-nienie mocy statystycznej 80% i ponad 99%, aby wykazać statystycznie istotną różnicę dla wspomnia-nych porównań przy dwustronnym poziomie istotności 0,025 dla każdego porównania.		
Analiza statystyczna	Analiza PFS dla każdego porównania była przeprowadzana oddzielnie przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank do oceny istotności (wartość p), z HR i 95% przedziałami ufności szacowanymi przy użyciu stra-tyfikowanego modelu proporcjonalnych hazardów Coxa. Krzywe Kaplana-Meiera były prezentowane dla każdej grupy i używane do szacowania mediany PFS oraz odsetka pacjentów pozostających przy życiu bez zdarzeń progresji w określonych punktach czasowych (6, 12 i 18 miesięcy). Założenie proporcjonal-nych hazardów było testowane poprzez dopasowanie modelu Coxa, z interakcją między leczeniem a cza-sem leczenia. W analizach drugorzędowych punktów końcowych czasu typu czas do zdarzenia wykorzy-stano podobne metody. W badaniu zastosowano procedury pozwalające uniknąć zmniejszenia istotności obserwowanych wyni-ków z uwagi na wielokrotne testowanie hipotez, wprowadzając odpowiednie korekty w analizie PFS oraz OS (hierarchiczne testowanie PFS w obu porównaniach na poziomie $p = 0,025$, poziom istotności dla analizy OS ustalony przy pomocy metody O’Brien-Fleminga).		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • PFS w ocenie badacza Drugorzędowe punkty końcowe: • Przeżycie całkowite • Ocena jakości życia (QLQ-C30) • Odpowiedź na leczenie • Czas do zakończenia leczenia (TDT, ang. <i>time to discontinuation of treatment</i>) • Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST, ang. <i>time to first subsequent treatment</i>) • Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2) • Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST, ang. <i>time to second subsequent treatment</i>) • Bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
Etap leczenia	DUR+OLA+CP	DUR+CP	CP
Faza chemioterapii	▪ Chemioterapia oparta na karboplatynie i paklitakselu stosowana przez 6 cykli le-czenia		

DUO-E (NCT04269200, publikacja *Westin 2024* oraz doniesienia konferencyjne *Baurian 2024, Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024* i *Van Nieuwenhuysen 2024a*, dokument *EPAR 2024*)

	- Karboplatyna: podawana w dawce ustalonej na podstawie docelowej wartości pola pod krzywą stężenia od czasu wynoszącej 5-6 mg/ml × min, podawana w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie - Paklitaksel: 175 mg/m², podawany w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie		
	Durwalumab podawany dożylnie w dawce 1120 mg raz na 3 tygodnie		Placebo dla durwalumabu, podawane dożylnie raz na 3 tygodnie
Faza leczenia podtrzymującego	- Durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie - Olaparyb podawany w tabletkach 2 razy dziennie w dawce 300 mg	- Durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie - Placebo dla olaparybu podawane w tabletkach 2 razy dziennie	- Placebo dla durwalumabu podawane dożylnie w dawce raz na 4 tygodnie - Placebo dla olaparybu podawane w tabletkach 2 razy dziennie

Populacja

Kryteria włączenia

- Kobiety w wieku ≥18 lat w momencie skryningu
- Zdolność do wyrażenia pisemnej zgody przed przeprowadzeniem jakichkolwiek obowiązkowych procedur specyficznych dla badania, pobrań i analiz
- Histologicznie potwierdzona diagnoza nabłonkowego raka endometrium; dozwolone były wszystkie typy histologiczne, w tym mięsaki (sarcoma) nie były dozwolone
- Rak endometrium w jednej z następujących kategorii:
 - Nowo zdiagnozowana choroba w stadium III (mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST [wersja 1.1] po operacji lub biopsji diagnostycznej)
 - Nowo zdiagnozowana choroba w stadium IV (niezależnie od statusu po operacji lub biopsji diagnostycznej)
 - Nawrót choroby (mierzalna lub niemierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1), w przypadku gdy możliwość wyleczenia samą operacją lub w połączeniu z innymi metodami jest mała.
- Brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego pierwszej linii. Dla pacjentek z chorobą nawrotową dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe tylko wtedy, gdy było ono podawane w kontekście adiuwantowym (jako część wstępnego/adiuwantowego leczenia przeciwnowotworowego, które może być równoczesne lub następujące po chemoradioterapii) i upłynęło co najmniej 12 miesięcy od daty ostatniej dawki systemowego leczenia przeciwnowotworowego do daty kolejnego nawrotu.
- Dostępna próbka guza utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE) z lokalizacji miejscowej lub przerzutowej, odpowiednia do oceny statusu MMR za pomocą panelu immunohistochemicznego Ventana MMR. Zgodnie z lokalnymi przepisami wszyscy pacjenci muszą wyrazić zgodę na pobranie próbki guza i testowanie MMR. Próbkę musi zostać wysłana w okresie skryningu, a ważne wyniki testu MMR (*proficient/deficient*) muszą być dostępne przed randomizacją w 1. dniu 1. cyklu.
- Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
- Oczekiwana długość życia co najmniej 16 tygodni
- Kobiety po menopauzie lub z dowodami na brak ciąży: negatywny test ciążowy z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed 1. dniem 1. cyklu i potwierdzony przed leczeniem w 1. dniu 1. cyklu. Kobiety będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Następujące wymagania wiekowe mają zastosowanie:

DUO-E (NCT04269200, publikacja *Westin 2024* oraz doniesienia konferencyjne *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* i *Van Nieuwenhuysen 2024a*, dokument *EPAR 2024*)

Kryteria wykluczenia

- Kobiety <50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu egzogennych terapii hormonalnych oraz jeśli mają poziomy hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego w zakresie menopauzalnym wg wytycznych danego ośrodka
- Kobiety ≥50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych, miały menopauzę wywołaną promieniowaniem z ostatnią miesiączką >1 rok temu lub miały menopauzę wywołaną chemioterapią z ostatnią miesiączką >1 rok temu.
- Kobiety, które są chirurgicznie sterylne (tj. bilateralna salpingektomia, bilateralna owariektomia lub całkowita histerektomia) są kwalifikowane.
 - Waga ciała >30 kg.
 - Odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego, zdefiniowana jako:
- Hemoglobina (Hb) ≥10,0 g/dl
- Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) ≥ $1,5 \times 10^9/l$
- Liczba płytek krwi ≥ $100 \times 10^9/l$
- Bilirubina w surowicy ≤ $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN). To nie dotyczy pacjentek z potwierdzonym zespołem Gilberta, które były dopuszczone do badania po konsultacji z lekarzem prowadzącym.
- ALT i AST ≤ $2,5 \times$ GGN; dla pacjentek z przerzutami do wątroby ALT i AST ≤ $5 \times$ ULN.
- Mierzony klirens kreatyniny (CrCl) >51 ml/min lub obliczony CrCl >51 ml/min według metody Cockcroft-Gault (przy użyciu rzeczywistej masy ciała), testu 24-godzinnej moczu lub innego zwalidowanego testu zgodnie z lokalną praktyką, np.: szacowany CrCl = $(140 - \text{wiek [lata]} \times \text{waga [kg]} \times 0,85 \text{ [ml/min]} + 72) / \text{kreatynina w surowicy (mg/dl)}$
- Obecność jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NCI CTCAE wersja 5.0) stopnia ≥2 po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych zdefiniowanych w kryteriach włączenia
- Pacjenci z neuropatią stopnia ≥2 mogą być włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie
- Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, która nie powinna pogorszyć się w wyniku leczenia durwalumabem lub olaparybem, mogą być włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie
- Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; ponadto pacjentki musiały być w pełnej rekonwalescencji po wcześniejszym poważnym zabiegu chirurgicznym
- Historia allogenicznego przeszczepu narządów
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej.
- Aktywne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym zapalna choroba jelit [np. zapalenie jelita grubego lub choroba Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], toczeń rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń], choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka itp.). Wyjątek stanowią:
- Pacjentki z bielactwem lub łysieniem.
- Pacjentki z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) ustabilizowane na hormonach zastępczych.
- Każdy przewlekły stan skóry, który nie wymagał leczenia systemowego.

DUO-E (NCT04269200, publikacja *Westin 2024* oraz doniesienia konferencyjne *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* i *Van Nieuwenhuysen 2024a*, dokument *EPAR 2024*)

- Pacjentki bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogą być włączone, ale tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie.
- Pacjentki z celiakią kontrolowaną dietą.
 - Niekontrolowana współistniejąca choroba, w tym, ale nie ograniczając się do, trwającej lub aktywnej infekcji, objawowej zastoinowej niewydolności serca, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg; rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg), niestabilnej dławicy piersiowej, arytmii serca, śródmiąższowej choroby płuc (ILD), ciężkich przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego związanych z biegunką lub chorób psychiatrycznych/sytuacji społecznych, które ograniczałyby możliwość przestrzegania protokołu badania, znacząco zwiększałyby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ograniczałyby zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej zgody.
 - Historia innego pierwotnego nowotworu z wyjątkiem:
- Nowotwór leczony z intencją wyleczenia i bez aktywnej choroby ≥5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu, z niskim ryzykiem nawrotu
- Odpowiednio leczony rak skóry nieczerniakowy lub złośliwa plama soczewicowata (*lentigo maligna*) bez dowodów aktywnej choroby
- Odpowiednio leczony rak in situ bez dowodów choroby
 - Historia karcynomatozy opon mózgowych (ang. *leptomeningeal carcinomatosis*)
 - Przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas skryningu powinni mieć wykonany rezonans magnetyczny (MRI) (preferowany) lub tomografię komputerową (CT) najlepiej z kontrastem dożylnym mózgu przed wejściem do badania
 - Spoczynkowy elektrokardiogram (EKG) wskazujący na niekontrolowane, potencjalnie odwracalne stany sercowe, według uznania badacza (np. niestabilna niedokrwistość, niekontrolowana objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT skorygowane według formuły Fredericia [QTcF] ≥500 ms, zaburzenia elektrolitowe itp.) lub pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT
 - Historia aktywnej pierwotnej niedoboru odporności
 - Aktywna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca historię kliniczną, badanie fizykalne i wyniki radiograficzne oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką), zapalenie wątroby typu B (znany wynik dodatni HbsAg), zapalenie wątroby typu C lub wirus HIV (dodatnie przeciwciała HIV-1/-2). Pacjenci z przeszłą lub aktualnie zakończoną infekcją HBV (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał anti-HBc i brak HbsAg) są kwalifikowani. Pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HCV są kwalifikowani tylko w przypadku ujemnego wyniku PCR dla RNA HCV
 - Zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML) lub cechy sugerujące MDS/AML
 - Radioterapia obejmująca więcej niż 30% szpiku kostnego lub szerokie pole napromieniowania w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką ocenianego leku
 - Wcześniejsze leczenie inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP)
 - Jakiegolwiek wcześniejsze stosowanie terapii immunomodulacyjnej, w tym (ale nie ograniczając się do) innych przeciwciał anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych
 - Jakiegolwiek równoczesna chemioterapia, terapia eksperymentalna, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w leczeniu stanów niezwiązanych z rakiem (np. terapia zastępcza hormonami) jest akceptowalne. Wcześniejszą terapię hormonalną w leczeniu raka należy przerwać co najmniej 7 dni przed pierwszą dawką ocenianego leku
 - Obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką durwalumabu, z wyjątkiem:

DUO-E (NCT04269200, publikacja *Westin 2024* oraz doniesienia konferencyjne *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* i *Van Nieuwenhuysen 2024a*, dokument *EPAR 2024*)

- steroidy donosowe, wziewne lub miejscowe, lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyki dostawowe)
- systemowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dzień prednizonu lub równoważne
- steroidy jako premedykacja dla reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja do badania TK)
- Otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką ocenianego leczenia. Pacjentki, jeśli zostaną włączone do badania, nie powinny otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania ocenianego leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce leku w ramach badania
- Równoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A (np. itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, indynawir, sakwinawir, nelfinawir, boceprewir, telaprewir) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. ciprofloksacyna, erytromycyna, diltiazem, flukonazol, werapamil). Wymagany okres oczekiwania przed rozpoczęciem leczenia badaniem wynosi 2 tygodnie
- Równoczesne stosowanie znanych silnych (np. fenobarbital, enzalutamid, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, newirapina i ziele dziurawca) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, modafinil). Wymagany okres oczekiwania przed rozpoczęciem leczenia badaniem wynosi 5 tygodni dla enzalutamidu lub fenobarbitalu i 3 tygodnie dla innych środków
- Udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania (dotyczy zarówno pracowników AstraZeneca, jak i pracowników ośrodka badawczego)
- Wcześniejszy przydział do leczenia w obecnym badaniu
- Udział w innym badaniu klinicznym z ocenianym lekiem podawanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub równoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w prowadzonym badaniu
- Znana alergia lub nadwrażliwość na jakiegokolwiek leki badane lub jakiegokolwiek składniki ocenianego leku
- Niemożność połykania leków podawanych doustnie
- Jakiegokolwiek zaburzenie przewodnictwa pokarmowego prawdopodobnie zakłócające wchłanianie ocenianego leku
- Ciąża lub karmienie piersią.
- Pacjentki w wieku rozrodczym, które nie są gotowe stosować skutecznej antykoncepcji od momentu skryningu do 90 dni po ostatniej dawce ocenianej interwencji, lub 6 miesięcy po ostatniej dawce olaparybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później.
- Brak możliwości wzięcia udziału pacjentki w badaniu w ocenie badacza, lub ryzyko nieprzestrzegania procedur badania, ograniczeń i wymagań określonych jego protokołem

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Choroba nawrotowa, n (%)	Stopień sprawności ECOG: 0, n (%)	Wcześniejsza chemioterapia, n (%)
DUR+OLA+CP	▪ ITT: 63 (27; 86) ▪ dMMR: 61 (40; 80) ▪ pMMR: 64 (27; 86)	▪ ITT: 125/239 (52,3%) ▪ dMMR: 26/48 (54%) ▪ pMMR: 101/191 (53%)	▪ ITT: 166/239 (69,5%) ▪ dMMR: 31/48 (65%) ▪ pMMR: 136/191 (71%)	▪ ITT: 54/239 (22,6%) ▪ dMMR: 4/48 (8%) ▪ pMMR: 50/191 (26%)
DUR+CP	▪ ITT: 64 (22; 84)	▪ ITT: 125/238 (52,5%)	▪ ITT: 156/238 (65,5%)	▪ ITT: 51/238 (21,4%)

DUO-E (NCT04269200, publikacja Westin 2024 oraz doniesienia konferencyjne Baurian 2024, Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024 i Van Nieuwenhuysen 2024a, dokument EPAR 2024)

	- dMMR: 63 (45; 84) - pMMR: 64 (22; 83)	- dMMR: 26/46 (57%) - pMMR: 100/192 (52%)	- dMMR: 23/46 (50%) - pMMR: 132/192 (69%)	- dMMR: 6/46 (13%) - pMMR: 44/192 (23%)
CP	- ITT: 64 (31; 85) - dMMR: 63 (34; 85) - pMMR: 64 (31; 82)	- ITT: 126/241 (52,3%) - dMMR: 25/49 (51%) - pMMR: 102/192 (53%)	- ITT: 156/241 (64,7%) - dMMR: 29/49 (59%) - pMMR: 127/192 (66%)	- ITT: 51/241 (21,2%) - dMMR: 5/49 (10%) - pMMR: 46/192 (24%)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowo analizowane grupy były dobrze zbalansowane

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie przynajmniej 1 dawki leczenia	Zakończenie leczenia w momencie analizy
DUR+OLA+CP	875	239	238 (99,6%)	139 (58,2%)
DUR+CP		238	235 (98,7%)	161 (67,6%)
CP		241	236 (97,9%)	193 (80,1%)
Łącznie		718	709 (98,7%)	493 (68,7%)

Wyniki

Analiza skuteczności

- Populacja dMMR: DUR+CP vs CP (46 vs 49):
 - PFS: mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 7,0 (6,7; 14,8) mies., **HR = 0,42 (95% CI: 0,22; 0,80)**
 - OS: mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 23,7 (16,9; NO) mies., **HR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,79)**
 - Obiektywna odpowiedź na leczenie: 30/42 (71,4%) vs 17/42 (40,5%), **OR = 3,68 (95% CI: 1,51; 9,39)**
 - Czas do zakończenia leczenia (TDT): mediana (95% CI) 21,2 (9,3; NO) vs 6,7 (5,1; 7,9) mies., **HR = 0,47 (95% CI: 0,27; 0,79)**
 - Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST): mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 8,8 (7,4; NO) mies., **HR = 0,44 (95% CI: 0,23; 0,82)**
 - Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2): mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 15,2 (11,1; NO) mies., **HR = 0,32 (95% CI: 0,14; 0,68)**
 - Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST): mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 16,9 (15,2; NO) mies., **HR = 0,34 (95% CI: 0,15; 0,73)**
- Populacja pMMR: DUR+OLA+CP vs CP (191 vs 192):
 - PFS: mediana (95% CI) 15,0 (12,4; 18,0) vs 9,7 (9,2; 10,1) mies., **HR = 0,57 (95% CI: 0,44; 0,73)**
 - OS: mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 25,9 (25,1; NO) mies., **HR = 0,69 (95% CI: 0,47; 1,00)**
 - Obiektywna odpowiedź na leczenie: 90/147 (61,2%) vs 92/156 (59,0%), **OR = 1,10 (95% CI: 0,69; 1,74)**
 - Czas do zakończenia leczenia (TDT): mediana (95% CI) 13,4 (10,6; 15,6) vs 9,3 (8,0; 9,9) mies., **HR = 0,54 (95% CI: 0,43; 0,69)**
 - Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST): mediana (95% CI) 19,1 (15,7; 24,9) vs 11,7 (10,4; 13,1) mies., **HR = 0,56 (95% CI: 0,43; 0,73)**
 - Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2): mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 19,5 (17,4; 23,5) mies., **HR = 0,68 (95% CI: 0,48; 0,95)**

DUO-E (NCT04269200, publikacja *Westin 2024* oraz doniesienia konferencyjne *Baurian 2024*, *Chon 2024*, *Van Nieuwenhuysen 2024* i *Van Nieuwenhuysen 2024a*, dokument *EPAR 2024*)

- Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST): mediana (95% CI) NO (NO; NO) vs 25,1 (22,5; NO) mies., **HR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,97)**

Analiza bezpieczeństwa

Analiza w całym okresie obserwacji

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)
Jakiegolwiek AEs	237/238 (99,6%)	232/235 (98,7%)	236/236 (100,0%)
Jakiegolwiek SAEs (ciężkie AEs)	85/238 (35,7%)	73/235 (31,1%)	73/236 (30,9%)
Jakiegolwiek AE stopnia ≥3	160/238 (67,2%)	129/235 (54,9%)	133/236 (56,4%)
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia olaparybem	14/238 (5,9%)	5/235 (2,1%)	4/236 (1,7%)
Autoimmunologiczne AEs	56/238 (23,5%)	66/235 (28,1%)	16/236 (6,8%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	58/238 (24,4%)	49/235 (20,9%)	44/236 (18,6%)
AEs prowadzące do zgonu	5/238 (2,1%)	4/235 (1,7%)	8/236 (3,4%)
Poszczególne AEs (5 najczęstszych)			
Niedokrwistość	147/238 (61,8%)	112/235 (47,7%)	128/236 (54,2%)
Nudności	130/238 (54,6%)	96/235 (40,9%)	105/236 (44,5%)
Zmęczenie lub osłabienie	129/238 (54,2%)	101/235 (43,0%)	105/236 (44,5%)
Łysienie	121/238 (50,8%)	118/235 (50,2%)	118/236 (50,0%)
Neutropenia	99/238 (41,6%)	84/235 (35,7%)	98/236 (41,5%)

Analiza w fazie leczenia podtrzymującego

Kategoria AEs	DUR+OLA+CP n/N (%)	DUR+CP n/N (%)	CP n/N (%)
Jakiegolwiek AEs	184/192 (95,8%)	158/183 (86,3%)	143/169 (84,6%)
Jakiegolwiek SAEs (ciężkie AEs)	42/192 (21,9%)	22/183 (12,0%)	19/169 (11,2%)
Jakiegolwiek AE stopnia ≥3	79/192 (41,2%)	30/183 (16,4%)	28/169 (16,6%)
AEs specjalnego zainteresowania dla leczenia olaparybem	9/192 (4,7%)	5/183 (2,7%)	2/169 (1,2%)
Autoimmunologiczne AEs	27/192 (14,1%)	27/183 (14,8%)	6/169 (3,6%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia ogółem	27/192 (14,1%)	11/183 (6,0%)	7/169 (4,1%)
AEs prowadzące do zgonu	3/192 (1,6%)	0/183 (0,0%)	2/169 (1,2%)
Poszczególne AEs (5 najczęstszych)			
Niedokrwistość	70/192 (36,5%)	16/183 (8,7%)	17/169 (10,1%)
Nudności	79/192 (41,2%)	22/183 (12,0%)	25/169 (14,8%)

DUO-E (NCT04269200, publikacja Westin 2024 oraz doniesienia konferencyjne Baurian 2024, Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024 i Van Nieuwenhuysen 2024a, dokument EPAR 2024)

Zmęczenie lub osłabienie	62/192 (32,3%)	19/183 (10,4%)	21/169 (12,4%)
Łysienie	5/192 (2,6%)	2/183 (1,1%)	1/169 (0,6%)
Neutropenia	34/192 (17,7%)	13/183 (7,1%)	7/169 (4,1%)

Uwagi

- W tabeli przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej i najważniejsze wyniki oceny bezpieczeństwa – w publikacji do badania *Westin 2024* przedstawiono jedynie ocenę PFS oraz OS oraz ocenę bezpieczeństwa, natomiast pozostałe wyniki przedstawiono na podstawie odnalezionych doniesień konferencyjnych oraz dokumentu *EPAR 2024*
- Wyniki przedstawiono jedynie dla podgrup, w których stosowane było obecnie zalecane leczenie: durwalumab u pacjentek z dMMR, oraz durwalumab w skojarzeniu z olaparybem u pacjentek z pMMR

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), ograniczenia, wniośki, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	przegląd systematyczny, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, opis skrótowych wyników, dyskusja, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKTA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	21
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	22
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	28
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie durwalumabu dodanego do chemioterapii opartej na pochodnych platyny, z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem z lub bez inhibitora PARP, olaparybu w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.....	30
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>DUO-E</i>	34
Tabela 8. Przepływ pacjentek w ramach badania <i>DUO-E</i>	36
Tabela 9. Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu <i>DUO-E</i> , narzędzie RoB2.....	38
Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>DUO-E</i>	40
Tabela 11. Wyjściowe charakterystyki pacjentek w badaniu <i>DUO-E</i>	44
Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego oraz do badania <i>DUO-E</i>	49
Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>DUO-E</i>	53
Tabela 14. Zestawienie punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności klinicznej w badaniu <i>DUO-E</i>	55
Tabela 15. Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Westin 2024).....	56
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Westin 2024).....	57
Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).....	58
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a).....	62
Tabela 19. Przeżycie całkowite w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).....	66
Tabela 20. Przeżycie całkowite w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Westin 2024).....	67

Tabela 21. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (EPAR 2024).	68
Tabela 22. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (EPAR 2024).	70
Tabela 23. Obiektywna odpowiedź na leczenie w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Van Nieuwenhuysen 2024).	72
Tabela 24. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czas jej trwania, badanie <i>DUO-E</i> (Van Nieuwenhuysen 2024).	73
Tabela 25. Czas do zakończenia leczenia (TDT) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Van Nieuwenhuysen 2024).	75
Tabela 26. Czas do zakończenia leczenia (TDT) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Van Nieuwenhuysen 2024).	76
Tabela 27. Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).	77
Tabela 28. Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).	78
Tabela 29. Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).	79
Tabela 30. Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).	80
Tabela 31. Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) w populacjach dMMR oraz pMMR, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).	81
Tabela 32. Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) w populacji ITT, DUR+CP oraz DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (Baurian 2024).	82
Tabela 33. Zmiana od wartości wyjściowej wyników kwestionariusza QLQ-C30, populacja ITT, badanie <i>DUO-E</i> (EPAR 2024).	84
Tabela 34. Zmiana od wartości wyjściowej wyników kwestionariusza QLQ-EN24, populacja ITT, badanie <i>DUO-E</i> (EPAR 2024).	85
Tabela 35. Podsumowanie ekspozycji na leczenie w badaniu <i>DUO-E</i> .	86
Tabela 36. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	87
Tabela 37. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	88
Tabela 38. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	90
Tabela 39. Ogólne kategorie bezpieczeństwa w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	91

Tabela 40. Poszczególne AEs w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	93
Tabela 41. Poszczególne AEs w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	94
Tabela 42. Poszczególne AEs w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	95
Tabela 43. Poszczególne AEs w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	96
Tabela 44. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w całym okresie obserwacji, DUR+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	98
Tabela 45. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	98
Tabela 46. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	99
Tabela 47. Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	100
Tabela 48. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w całym okresie obserwacji, DUR +CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	100
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w fazie leczenia podtrzymującego, DUR +CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	101
Tabela 50. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w całym okresie obserwacji, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	102
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane o istotnym znaczeniu w związku z olaparybem w fazie leczenia podtrzymującego, DUR+OLA+CP vs CP, badanie <i>DUO-E</i> .	102
Tabela 52. Działania niepożądane w zestawie danych do oceny bezpieczeństwa u pacjentów: leczonych produktem leczniczym IMFINZI w monoterapii (N=4 045), produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią (N=838) lub produktem IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, po którym następowało leczenie produktem IMFINZI w skojarzeniu z olaparybem (N=238) (<i>ChPL Imfinzi 2024</i>).	106
Tabela 53. Badania w toku oceniające durwalumab w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią opartą o związki platyny w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z następowym leczeniem podtrzymującym durwalumabem, z lub bez olaparybu.	116
Tabela 54. Podsumowanie oceny RoB2 w badaniu <i>DUO-E</i> .	134
Tabela 55. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	136
Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	138
Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	138
Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	139

Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	140
Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	140
Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	140
Tabela 62. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	141
Tabela 63. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	143
Tabela 64. Pełna ocena opracowań wtórnych według AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	150
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	154
Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	154
Tabela 67. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ..	154
Tabela 68. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>DUO-E</i>	155

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	33
Wykres 2. Ocena ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w badaniu <i>DUO-E</i> , narzędzie RoB2.	39
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (<i>Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a</i>).....	61
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (<i>Chon 2024, Van Nieuwenhuysen 2024a</i>).....	65
Wykres 5. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja dMMR, DUR+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (<i>EPAR 2024</i>).	69
Wykres 6. Przeżycie całkowite, analiza w podgrupach, populacja pMMR, DUR+OLA+CP vs CP; badanie <i>DUO-E</i> (<i>EPAR 2024</i>).	71

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Imfinzi 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Kraków 2024
- Bartoletti 2024** Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, Scambia G, Puglisi F, Pignata S. Incorporation of anti-PD1 or anti PD-L1 agents to platinum-based chemotherapy for the primary treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2024; 125:102701. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102701
- Baurian 2024** SGO 2024 Baurain, JF, et al. Durvalumab + carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab ± olaparib as a first-line treatment for endometrial cancer: overall survival and additional secondary efficacy endpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 trial.
Dostępne online pod adresem: <https://oncologycongressresource.com/2024/sgo/sgo-2024-baurain-jf-et-al-duo-e-secondary-endpoints-by-mmr-status-oral-presentation/>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Biete 2017** Biete A, Holub K. Haemoglobin monitoring in endometrial cancer patients undergoing radiotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2017 Dec;19(12):1518-1523.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Chon 2024** SGO 2024 Chon, HS, et al. Durvalumab + carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer (DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10): objective response rate and duration of response by mismatch repair status.
Dostępne online pod adresem: <https://oncologycongressresource.com/2024/sgo/sgo-2024-chon-hs-et-al-duo-e-final-pfs-orr-and-dor-encoreplus-oral-presentation/>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- ChPL Imfinzi 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego IMFINIZ z dnia 26.07.2024 r. - EMEA/H/C/004771/WS2463/0063 (zamieszczony na portalu EMA 13.08.2024 r.). Dostępne on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1322.htm> lub <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Coleman 2023** Coleman RL, Garside J, Hurteau J, Nguyen J, Kobayashi M. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States. *J Health Econ Outcomes Res*. 2023 Oct 27;10(2):82-90. doi: 10.36469/001c.87853. PMID: 37905183; PMCID: PMC10613433.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-194.

- EMA 2024** European Medicines Agency. Imfinzi (durvalumab).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- EPAR 2024** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report . EMA/346655/2024. Lynparza - EMEA/H/C/003726; Imfinzi - EMEA/H/C/004771. 27 June 2024. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-1049-ws-2463-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Eskander 2023** Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA 3rd, Gien LT, Hinchcliff EM, Lele SB, Landrum LM, Backes F, O'Cearbhaill RE, Al Baghdadi T, Hill EK, Thaker PH, John VS, Welch S, Fader AN, Powell MA, Aghajanian C. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972022; PMCID: PMC10351614.
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2019** U.S. Food & Drug Administration. January - March 2019 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2021** U.S. Food & Drug Administration. January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2021a** U.S. Food & Drug Administration. July - September 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2022** U.S. Food & Drug Administration. April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.

- FDA 2022a** U.S. Food & Drug Administration. August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information IMFINZI® (durvalumab) injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2017.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761069s047lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2024a** U.S. Food & Drug Administration. FDA approves durvalumab with chemotherapy for mismatch repair deficient primary advanced or recurrent endometrial cancer.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-durvalumab-chemotherapy-mismatch-repair-deficient-primary-advanced-or-recurrent>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- FDA 2024b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Green 2020** Green AK, Feinberg J, and Vicky Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2020 ;40: 238-244
- Greimel 2011** Greimel E, Nordin A, Lanceley A, Creutzberg CL, Poll-Franse LV van de, Radisic VB, Galalae R, Schmalz C, Barlow E, Jensen PT, Waldenström AC, Bergmark K, Chie WC, Kuljanic K, Costantini A, Singer S, Koensgen D, Menon U, Daghofer F. Psychometric validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Endometrial Cancer Module (EORTC QLQ-EN24). *European Journal of Cancer*. 2011;47(2):183-190. doi:10.1016/j.ejca.2010.08.014
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kim 2024** Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, Lee J-Y, Park S-Y, Fotopoulou C, Lim MC. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2024; 187:85-91. DOI:10.1016/j.ygyno.2024.05.006
- KRN 2024** Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K., Miklewska M., Michałek I., Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Ministerstwo Zdrowia, ISSN 0867-8251. Warszawa 2023.

- Dostępne on-line pod adresem: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01-22.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- Mirza 2023** Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, dePont Christensen R, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanks LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, Pothuri B, Cibula D, McCourt C, Raspagliesi F, Shahin MS, Gill SE, Monk BJ, Buscema J, Herzog TJ, Copeland LJ, Tian M, He Z, Stevens S, Zografos E, Coleman RL, Powell MA; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 2023 Jun 8;388(23):2145–2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36972026.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Pothuri 2020** Pothuri B, Han S, Chase D, Heitz F, Burger R, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Follana P, Baurain JF, Pisano C, Peen U, Maenpaa J, Bacque E, Li Y, González-Martin A, Monk BJ. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012 Trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276
- PRAC 2020** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13 – 16 January 2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2020a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 09 – 12 March 2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-march-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2020b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.

PRAC 2020c	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 23 – 26 November 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2020d	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 11 – 14 May 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-may-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2020e	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 10 – 13 February 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-february-2020_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2021	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 03-06 May 2021. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-may-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2021a	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 05-08 July 2021. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2021b	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 30 August – 02 September 2021 Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2021c	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 07-10 June 2021 Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-june-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2021d	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of meeting on 29 November – 02 December 2021 Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-29-november-2-december-2021_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
PRAC 2022	European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 10-13 January 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-13-january-2022_en.pdf Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.

- PRAC 2022a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 07-10 June 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/agenda-prac-meeting-7-10-june-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2022b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 24-27 October 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-24-27-october-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2022c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 28 November – 01 December 2022.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2023** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 27-30 November 2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2024** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2024a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 05-08 February 2024.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-february-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2024b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 July 2024.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PRAC 2024c** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 08-11 April 2024.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- PTGO 2023** Sznurkowski JJ, Rys J, Kowalik A, Zolciak-Siwinska A, Bodnar L, Chudecka-Glaz A, Blecharz P, Zielinska A, Marszałek A, Bidziński M, Sawicki W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium (2023). J. Clin. Med. 2023; 12: 1480
- PTOK 2013** Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Brębowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak A, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Zalecenia postępowania

- diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Dostępne on-line pod adresem: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf
Data ostatniego dostępu: 28.08.2024 r.
- Salmon 2024** Salmon A, Lebeau A, Streel S, Dheur A, Schoenen S, Goffin F, Gonne E, Kridelka F, Kakkos A, Gennigens C. Locally advanced and metastatic endometrial cancer: Current and emerging therapies. *Cancer Treat Rev.* 2024 Sep;129:102790.
- Scott 2024** Scott B. Advancements in Endometrial Cancer Research in 2023.
EMJ Oncol. 2024;12[1]:2-13. DOI/10.33590/emjoncol/11000026.
<https://doi.org/10.33590/emjoncol/11000026>.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.emjreviews.com/oncology/article/advancements-in-endometrial-cancer-research-in-2023-s130124/>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tronconi 2022** Tronconi F, Nero C, Giudice E, Salutati V, Musacchio L, Ricci C, Carbone MV, Ghizzoni V, Perri MT, Camarda F, Gentile M, Berardi R, Scambia G, Lorusso D. Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022 Dec;180:103851. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103851. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36257537.
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-O?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Van Nieuwenhuysen 2024** Van Nieuwenhuysen E, Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, Blank SV, Liu J, McCollum M, Mori M, Moore KN, Joseph de Pádua C, Martinez-Garcia J, Papadimitriou C, Grisan K, Póka RL, Donnelly C, Liu X, Westin S. 40MO First-line (1L) durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib for endometrial cancer (EC) (DUO-E): Objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and time to treatment discontinuation or death (TDT) by mismatch repair (MMR) status. *ESMO Open* 2024; 9. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103540
- Van Nieuwenhuysen 2024a** Van Nieuwenhuysen E, Baurain JF, Chon HS, Thomes Pepin J, Sundborg MJ, Gold MA, Kim BG, Blank SV, Liu JH, McCollum M, Mori M, Jonuškienė G, Moore KN, Novák Z, Ramos P, De Padua CAJ, Gil-Martin M, Kowgier M, Del Rosario PM, Westin SN. Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib as first-line treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in DUO-E: Results by BRCA1 /

- BRCA2 mutation (BRCAm) status. JCO. 2024;42(16_suppl):5595-5595. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5595
- Vetter 2024** Vetter M., Powell M. Evolving Treatment Landscape in Endometrial Cancer. Vol. 20, Issue 2, 2024 July 28, 2024 CEST.
Dostępne on-line pod adresem: <https://onco-hema.healthbooktimes.org/article/120914-evolving-treatment-landscape-in-endometrial-cancer>
Data ostatniego dostępu: 19 sierpnia 2024 r.
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Westin 2024** Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee JY, Thomes Pepin J, Sundborg M, Shai A, de la Garza J, Nishio S, Gold MA, Wang K, McIntyre K, Tillmanns TD, Blank SV, Liu JH, McCollum M, Contreras Mejia F, Nishikawa T, Pennington K, Novak Z, De Melo AC, Sehouli J, Klasa-Mazurkiewicz D, Papadimitriou C, Gil-Martin M, Brasiuniene B, Donnelly C, Del Rosario PM, Liu X, Van Nieuwenhuysen E. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. J Clin Oncol 2024; 42(3):283-299. DOI:10.1200/JCO.23.02132
- Wilczyński 2023** Wilczyński M, Malinowski A. Diagnostyka przy podejrzeniu raka błony śluzowej trzonu macicy. Ginekologia po Dyplomie. 2023; 6.
Dostępne on-line pod adresem: <https://podyplomie.pl/ginekologia/39693,diagnostyka-przy-podejrzeniu-raka-blony-sluzowej-trzonu-macicy>
Data ostatniego dostępu: 22.10.2024 r.