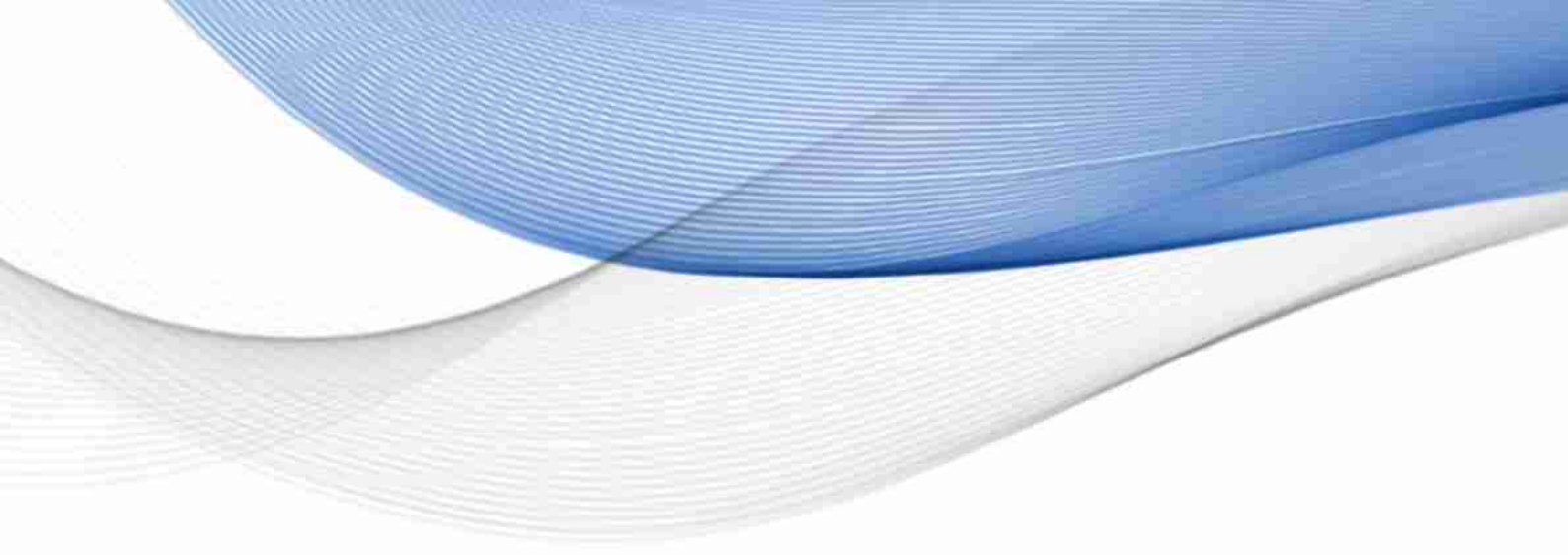




Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium

Analiza kliniczna

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] koncepcja raportu, wyszukiwanie i selekcja badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;

[REDACTED] koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	8
1 Analiza problemu decyzyjnego	15
2 Cel analizy	16
3 Metodyka.....	18
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	18
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	19
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	20
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	20
3.5 Metody syntezy danych	21
4 Wyniki	23
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	23
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	43
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	45
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	45
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	50
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	53
4.2.1.4 Opis populacji	55
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	59
4.3 Analiza skuteczności	63
4.3.1 Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem (porównanie bezpośrednie).....	63
4.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	63
4.3.1.1.1 Populacja ogólna	64
4.3.1.1.2 Kohorty dMMR i pMMR.....	66
4.3.1.2 Przeżycie całkowite (OS).....	71
4.3.1.2.1 Populacja ogólna	71
4.3.1.2.2 Kohorty dMMR i pMMR.....	73
4.3.1.3 Jakość życia	78
4.3.1.3.1 Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-En-TOI	78
4.3.1.3.2 Sprawność fizyczna oceniona za pomocą kwestionariusza PROMIS-Physical Function ..	79
4.3.1.3.3 Zmęczenie oceniane za pomocą kwestionariusza PROMIS-Fatigue	80
4.3.1.4 Obiektywna odpowiedź na leczenie	81
4.3.1.4.1 Populacja ogólna	81
4.3.1.4.2 Kohorty dMMR i pMMR.....	82
4.3.1.5 Czas trwania odpowiedzi.....	84

Wnioski	142
7 Aneks	143
7.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	143
7.2 Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	145
7.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	156
7.4 Kryteria Cook’a	157
7.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych	157
7.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	158
7.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	161
7.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	162
7.9 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy	162
7.9.1 Skala sprawności ECOG	162
7.9.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1	163
7.9.3 Kwestionariusz FACT-En (wersja 4)	164
7.9.4 Kwestionariusz FACT/GOG-Ntx (wersja 4)	167
7.9.5 Kwestionariusz PROMIS-Fatigue	170
7.9.6 Kwestionariusz PROMIS-Physical Function	171
7.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	172
Spis rycin	174
Spis tabel	176
Bibliografia	179

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUC	Pole pod krzywą (ang. <i>area under the curve</i>)
b.d.	Brak danych
BTCRC	<i>Big Ten Cancer Research Consortium</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCT	Próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	Białko kodowane przez gen CTLA4
DARF	<i>Drug Accountability Record Form</i>
DLT	Toksyczność ograniczająca dawkę (ang. <i>dose-limiting toxicities</i>)
dMMR	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>deficient mismatch repair</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EC	Rak endometrium (ang. <i>endometrial carcinoma</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FACT/GOG-NTX	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity</i>
FACT-En	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Endometrial</i>
FACT-En-TOI	<i>Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>
FACT-GOG	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Gynecologic Oncology Group</i>
FAERS	System zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICI	Inhibitor punktu kontrolnego (ang. <i>immune checkpoint inhibitor</i>)
IHC	Immunohistochemia
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
irAEs	Zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
irRECIST	Kryteria oceny odpowiedzi na immunoterapię w nowotworach litych (ang. <i>immune-related response evaluation criteria in solid tumors</i>)
ITT	Typ analizy zgodny z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LS	Najmniejsze kwadraty (ang. <i>least squares</i>)
MMR	System naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych/nukleotydów (ang. <i>mismatch repair</i>)
MSI-H	Niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. <i>microsatellite instability-high</i>)
MSS	Stabilność mikrosatelitarna (ang. <i>microsatellite stable</i>),
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	Nie uzyskano (ang. <i>not reached</i>)
OR	Obiektywna odpowiedź (ang. <i>objective response</i>),
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PARP	Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death ligand-1</i>)
PEM/ChTX	Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (ang. <i>progression-free survival on next line therapy</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA/ChTX	Placebo skojarzone z chemioterapią
pMMR	Nowotwory z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. <i>proficient mismatch repair</i>)
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>)

PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>);
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment related adverse event</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (ang. <i>thyroid stimulating hormone</i>)
ULN	Górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak endometrium (EC), zwany również rakiem trzonu macicy, to częsty nowotwór złośliwy narządu rodnej kobiety, rozwijający się w błonie śluzowej wyściełającej wewnątrz trzonu macicy (endometrium). Według KRN w 2022 w Polsce zachorowało na niego 5 995 kobiet. Szczyt zachorowań na ten nowotwór przypada na 7. dekadę życia, jednakże w około 5% przypadków, rozpoznawany jest u kobiet młodszych (poniżej 40. roku życia).

Z powodu wczesnych objawów powodowanych przez raka endometrium większość przypadków choroby wykrywa się wcześniej i szanse wyleczenia są duże, sięgając 80-90% przeżyć 5-letnich. W przypadku zaawansowanych postaci choroby rokowanie jest gorsze, konieczne jest bardziej agresywne leczenie i udaje się wyleczyć 30-50% chorych.

Szacunkowe dane z bazy GLOBOCAN pokazują, że w 2022 roku nowotwór ten odpowiadał za 4,6% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory wśród kobiet. Rak trzonu macicy doprowadził do zgonu 97 723 pacjentek. Spośród wszystkich zgonów na raka endometrium, 31,0% z nich zostało odnotowane w Europie. Największe wskaźniki umieralności standaryzowane wiekiem są odnotowywane w krajach Europy Wschodniej, w tym w Polsce (3,5/100 000). W Biuletynie Statystycznym Ministra Zdrowia z 2023 roku, można znaleźć informację, że w 2020 roku w Polsce ogółem odnotowano 5 238 przypadków zachorowań na raka trzonu macicy, co przełożyło się na wskaźnik zachorowalności 26,5/100 000.

Sposób leczenia chorych na raka endometrium zależy od typu raka, stopnia zaawansowania nowotworu w chwili rozpoznania i złośliwości histologicznej. Podstawową metodą jest zabieg operacyjny polegający na wycięciu macicy z przydatkami (tj. jajnikami, jajowodami). W bardziej zaawansowanych przypadkach zabieg ma na celu usunięcie całej tkanki nowotworowej z jamy brzusznej, czyli tzw. maksymalną cytoredukcję. Zabieg operacyjny (oprócz celu leczniczego) dostarcza wielu informacji kliniczno-patologicznych, które pozwalają na określenie wskazań do leczenia uzupełniającego.

Leczenie uzupełniające (chemioterapia, radioterapia) zmniejsza ryzyko nawrotu. Wybór metody i wskazania zależą od stopnia zaawansowania chirurgiczno-patologicznego oraz od czynników niekorzystnego rokowania, do których należą: typ histologiczny (nowotwory typu II), niskie zróżnicowanie, wiek powyżej 70 lat, naciek przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

Pembrolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, został zarejestrowany przez EMA w dniu 21.10.2024 r. Terapia ta jest wskazana jako standard postępowania w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2025 roku. NCCN rekomenduje, aby w leczeniu pierwszego rzutu choroby zaawansowanej, jak również w pierwszej linii leczenia choroby nawrotowej, niezależnie od statusu MMR stosować chemioterapię karboplatiną i paklitakselem w skojarzeniu z pembrolizumabem (za wyjątkiem mięsakoraków) lub dostarlimabem. W przypadku węższej grupy pacjentek – ze stwierdzonym upośledzeniem systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR), rekomendowana jest także terapia karboplatiną i paklitakselem w skojarzeniu z durwalumabem.

Wnioskuje się o refundację terapii pembrolizumabem (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu nowozdiagnozowanego, pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, które kwalifikują się do leczenia układowego. Należy podkreślić, że byłaby to pierwsza refundowana terapia anty-PD-1, która stosowana jako terapia dodana do aktualnego standardu leczenia istotnie wpływa na poprawę efektów zdrowotnych we wnioskowanej grupie pacjentów, niezależnie od statusu MMR.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego raka endometrium (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych kobiet, kwalifikujących się do leczenia układowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano jedno randomizowane badanie kliniczne III fazy (NRG-GY018) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do samej chemioterapii składającej się z karboplatyny i paklitakselu w leczeniu dorosłych kobiet z nowozdiagnozowanym, pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikowały się do leczenia układowego. Ponadto odnaleziono analizę *ad hoc* dla badania NRG-GY018 przedstawiającą wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z dłuższego czasu obserwacji (Eskander 2025). Wyniki skuteczności z badania NRG-GY018 przedstawiono według osobnej randomizacji przeprowadzonej w kohortach pacjentek z upośledzeniem systemu naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub z prawidłowo funkcjonującym systemem naprawy niesparowanych nukleotydów (pMMR).

Analiza bezpieczeństwa przedstawiona została dla całej populacji badania NRG-GY018 oraz z podziałem na kohorty.

Ponadto w toku przeglądu systematycznego odnaleziono 11 przeglądów systematycznych spełniających warunki kwalifikacji do analizy klinicznej. Każda z publikacji odnosiła się do oceny terapii wykorzystujących inhibitory PD-1 skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem oceniono na podstawie wyników badania NRG-GY018. Pacjentki, które przystąpiły do badania NRG-GY018 zostały włączone odpowiednio do kohorty dMMR lub pMMR, a następnie w wyniku randomizacji, mogły zostać przydzielone do grupy, która otrzymywała karboplatinę (w dawce 5 mg/ml/min) z paklitakselem (w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała) w skojarzeniu z pembrolizumabem (w dawce 200 mg) lub placebo przez 6 cykli, po których następowało leczenie podtrzymujące pembrolizumabem (w dawce 400 mg) lub placebo co 6 tygodni przez 14 cykli (maksymalnie można było podać 20 cykli pembrolizumabu lub placebo). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii zostały opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Eskander 2023 (pierwotna analiza skuteczności, data odcięcia danych dla kohorty dMMR: 16.12.2022 r.; dla kohorty pMMR: 06.12.2022 r.), oraz w nieplanowanej analizie opisowej (analiza *ad hoc*) (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), wykonanej na potrzeby *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024, [redacted]). Mediana czasu trwania obserwacji w pierwotnej analizie skuteczności wśród pacjentek z kohorty dMMR wynosiła 12 mies., a w kohorcie pMMR - 7,9 mies. Z Eskander 2025 wynika, że bezpieczeństwo oraz skuteczność są nadal monitorowane wśród 79 pacjentek z kohorty dMMR oraz 229 z kohorty pMMR. W nieplanowanej analizie opisowej mediana czasu obserwacji dla kohorty dMMR wynosiła 19,2 mies. (zakres: 0,6 - 47,4), a dla kohorty pMMR - 15,3 mies. (zakres: 0,5 - 45,6).

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem w populacji ogólnej, kohorcie dMMR i kohorcie pMMR

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem wśród pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem trzonu macicy, przedstawiono w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy z badania NRG-GY018 – przeżycie bez progresji choroby (PFS) wg oceny badacza oraz drugorzędowe punkty końcowe – przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie i czas utrzymania się odpowiedzi na leczenie. Inne punkty końcowe oceniane w analizie *ad hoc*, które dostarczają dodatkowych informacji na temat skuteczności badanej interwencji to: [REDAKTOWANO] przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (PFS2) [REDAKTOWANO]. Wyniki te zostały opisane osobno dla dwóch niezależnych kohort z badania rejestracyjnego, w zależności od tego, czy posiadały upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) czy też posiadały prawidłowo funkcjonujący system naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR). [REDAKTOWANO] (data odcięcia danych 18.08.2023 r., [REDAKTOWANO]).

Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do leczenia karboplatiną i paklitakselem, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby:

- w kohorcie dMMR w medianie obserwacji:
 - 12 mies. wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001) (Eskander 2023);
 - 19,2 mies. wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024);
- w kohorcie pMMR w medianie obserwacji:
 - 7,9 mies. wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001) (Eskander 2023);
 - 15,3 mies. wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

W odniesieniu do przeżycia całkowitego terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do leczenia karboplatiną i paklitakselem, nie wykazała istotnych statystycznie przewag. Mimo niedojrzałości danych w pierwotnej analizie skuteczności, w kohorcie dMMR i pMMR odnotowano trend faworyzujący w tym punkcie końcowym pembrolizumab na tle komparatora:

- w kohorcie dMMR w medianie obserwacji:
 - 13,6 mies. nastąpiła redukcja ryzyka zgonu o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,25; 1,19; p=0,0617); mediana przeżycia całkowitego zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo nie została osiągnięta (Eskander 2023);
 - 19,2 mies. ryzyko zgonu zmniejszyło się o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,31; 1,04; p=0,0323) (Eskander 2025);
- w kohorcie pMMR w medianie obserwacji:
 - 15,3 mies. nastąpiła redukcja ryzyka zgonu o 20% (HR=0,80; 95%CI: 0,59; 1,08; p=0,0683) (wykonana analiza wrażliwości pokazała, że redukcja ryzyka zgonu w tej subpopulacji wynosiła 30% (HR=0,70; 95%CI: 0,50; 0,98; p=b.d.)) (Eskander 2025).

W przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu utrzymania się odpowiedzi na leczenie, zarówno w pierwotnej analizie skuteczności, jak i nieplanowanej analizie opisowej, wykazano większą

skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w stosunku do wyłącznej chemioterapii karboplatiną i paklitakselem.

W badaniu NRG-GY018 w obu grupach leczonych odnotowano niewielkie pogorszenie wyników jakości życia w skali FACT-En TOI, skróconej skali PROMIS-Physical Function oraz skróconej skali PROMIS-Fatigue.

W związku z osiągnięciem istotnych przewag w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego podczas pierwszej analizy okresowej, zaleceniem Komitetu Monitorującego Dane badanie zostało odślepione, a w konsekwencji znaczna część pacjentek z grupy kontrolnej zrezygnowała z placebo i otrzymała immunoterapię po zakończeniu badania, co wpływa na finalne wyniki badania. Analiza wrażliwości uwzględniająca tę rozbieżność nadal sugerowała korzystny wpływ na OS przy dodaniu pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem w populacji ogólnej, kohorcie dMMR i kohorcie pMMR

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w populacji *as treated* z badania NRG-GY018. Populację *as treated* stanowiły wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Bezpieczeństwo zostało opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Eskander 2023 (pierwotna analiza skuteczności, data odcięcia danych dla kohorty dMMR: 16.12.2022 r.; dla kohorty pMMR: 06.12.2022 r.) oraz w nieplanowanej analizie opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.). Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania, w którym oceniano skojarzenie chemioterapii z inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego z wyłączną chemioterapią, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie kontrolnej.

W badaniu NRG-GY018 w populacji ogólnej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,34; 95%CI: 1,18; 1,51; p<0,001), toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5. (RR= 1,28; 95%CI: 1,11; 1,46; p=0,001), toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem (RR=1,41; 95%CI:1,18; 1,70; p<0,001), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,78; 95%CI: 1,39; 2,29)=; p<0,001), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,88; 95%CI: 1,34; 2,65; p<0,001), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,47; 95%CI: 1,24; 1,74; p<0,001), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,51; 95%CI:1,23; 1,85; p<0,001) i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=2,36; 95%CI: 1,34; 4,15; p=0,003).

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- **ogółem:** małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,33; 95%CI: 1,05; 1,68; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,13; 2,20; p=0,008) i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,09; 2,28; p=0,015);
- **kohorta dMMR:** zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,29; 95%CI: 1,05; 1,58; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,38; 95%CI: 1,15; 4,92; p=0,020) i utraty wagi o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,59; 95%CI: 1,06; 6,37; p=0,038);
- **kohorta pMMR:** wysypki o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,10; 95%CI: 1,37; 3,21; p=0,001).

Podczas analizy *ad hoc* w populacji ogólnej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia: zmniejszonej

liczby płytek krwi (RR=1,27; 95%CI: 1,03; 1,58; p=0,029), duszności (RR=1,34; 95%CI: 1,02; 1,75; p=0,035) i wymiotów (RR=1,65; 95%CI: 1,19; 2,27; p=0,002).

Kolejnymi zdarzeniami odnotowywanymi w badaniu NRG-GY018 były zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie stopnia ≥ 3 . Terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitaksem, wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- **ogółem:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,25; 95%CI: 1,09; 1,44; p=0,001), anemii o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,62; 95%CI: 1,10; 2,39; p=0,016);
- **kohorta dMMR:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72; p=0,020);
- **kohorta pMMR:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia RR=1,22; 95%CI: 1,03; 1,44; p=0,022), neutropenii o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,53; 95%CI: 1,02; 2,30; p=0,038).

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pembrolizumabu a grupą placebo w zakresie wystąpienia: wysypki (RR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; p=0,021), wysypki grudkowo plamistej (RR=2,50; 95%CI: 1,45; 4,30; p=0,001), niedoczynności tarczycy (RR=3,68; 95%CI: 1,92; 7,05; p<0,001), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR=2,19; 95%CI: 1,28; 3,76; p=0,004), zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (RR=3,21; 95%CI: 1,71; 6,03; p<0,001), hiponatremii (RR=2,26; 95%CI: 1,22; 4,16; p=0,009) i zapalenia jamy ustnej (RR=2,04; 95%CI: 1,12; 3,72; p=0,020).

W badaniu NRG-GY018 odnotowywano również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o stopniu 3.-5. Częstość występowania tych zdarzeń w grupie pembrolizumabu była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo (45,0% w grupie pembrolizumabu vs. 31,8% w grupie placebo) (RR=1,41; 95%CI: 1,18; 1,70; p<0,001). Wśród tych zdarzeń, wystąpienie anemii było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo (RR=1,80; 95%CI: 1,17; 2,77; p=0,007).

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=1,78; 95%CI: 1,39; 2,29; p<0,001). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, część z nich była powiązana ze stosowanym leczeniem. Ich ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo (RR=1,88; 95%CI: 1,34; 2,65; p<0,001).

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- **ogółem:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia (RR=1,61; 95%CI: 1,27; 2,04; p<0,001), niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=2,96; 95%CI: 1,74; 5,03; p<0,001) i nadczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR= 2,33; 95%CI: 1,17; 4,65; p=0,016);
- **kohorta dMMR:** nadczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR= 9,72; 95%CI: 1,27; 74,66; p=0,029);
- **kohorta pMMR:** niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=5,25; 95%CI: 2,38; 11,57; p<0,001).

Do dnia odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zgłoszono łącznie u 10 (1,3%) pacjentek z badania NRG-GY018. W kohorcie dMMR związek zdarzeń zgonu z podanym leczeniem pembrolizumabem, został uznany przez lekarza prowadzącego za mało prawdopodobny. W kohorcie pMMR zatrzymanie akcji serca 5. stopnia uznano za prawdopodobnie związane z pembrolizumabem u 1 (0,2%) pacjentki. Z kolei w nieplanowanej analizie opisowej do dnia daty odcięcia danych odnotowano łącznie 14 (1,8%) zgonów wśród pacjentek biorących udział w badaniu NRG-GY018. Wśród tych zdarzeń, 2 (0,3%) zdarzenia zatrzymania akcji serca i 1 (0,1%) zdarzenie wystąpienia sepsy uznano za związane z zastosowanym schematem terapii.

W publikacji Eskander 2025, która przedstawia analizę *ad hoc* dla badania NRG-GY018 opisano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję, wywołane przez zastosowane leczenie badane lub kontrolne. Stosowanie pembrolizumabu w populacji ogólnej wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję (RR=1,51; 95%CI: 1,23; 1,85; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o 3-5 stopniu nasilenia (RR=2,36; 95%CI: 1,34; 4,15; $p=0,003$), niedoczynności tarczycy (RR=3,57; 95%CI: 2,05; 6,22; $p<0,001$) i nadczynności tarczycy (RR=3,18; 95%CI: 1,58; 6,37; $p=0,001$).

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu dorosłych kobiet z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitaksemem, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 11 badań wtórnych: Liang 2024, Farajimakin 2024, Kim 2024, Bartoletti 2024, Huang 2024, Gouveia 2025, Mirza 2025, Kokori 2024, Pan 2024, Ren 2025 i She 2024. Badanie wtórne Liang 2024 miało na celu ocenę wpływu terapii inhibitorem białka programowanej śmierci komórki na wyniki przeżycia u pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem macicy, a w tym raka trzonu macicy oraz raka szyjki macicy. Przegląd systematyczny Farajimakin 2024 miał na celu dostarczenie klinicystom i badaczom krytycznej oceny stanu immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych, co pozwoli na podejmowanie decyzji klinicznych oraz na wyznaczenie kierunków przyszłych badań. Celem publikacji Kim 2024 było przeprowadzenie metaanalizy, która zbadałaby wpływ i cechy prognostyczne oddziałujących na skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych w połączeniu ze standardową chemioterapią cytotoksyczną w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium. Autorzy publikacji Bartoletti 2024 przeprowadzili metaanalizę, aby zbadać skuteczność włączenia inhibitorów ICI do chemioterapii w leczeniu pierwotnie zaawansowanego EC u pacjentek, w zależności od obecności zaburzeń w mechanizmach naprawy błędnie sparowanych zasad DNA (obecne lub nie). Z kolei w publikacji Huang 2024 przeprowadzono systematyczny przegląd oraz metaanalizę w celu zidentyfikowania optymalnej terapii składającej się z inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (I linia leczenia). Publikacja Gouveia 2025 miała na celu ocenę wpływu inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Badanie wtórne Mirza 2025 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Autorzy publikacji Kokori 2024 postawili sobie za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i dostarlimabu w leczeniu zaawansowanego raka endometrium. Publikacja Pan 2024 przedstawia wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii pembrolizumabem oraz terapii skojarzonej u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium. Celem publikacji Ren 2025 było przeprowadzenie metaanalizy randomizowanych badań klinicznych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w skojarzeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią lub chemioterapią z placebo, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Z kolei artykuł She 2024 przedstawiał wyniki metaanalizy, która miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym raku endometrium.

W odniesieniu do oceny skuteczności leczenia pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem, we wszystkich odnalezionych badaniach wtórnych wykorzystano wyniki PFS z badania restrykcyjnego NRG-GY018. Wyniki te są tożsame z tymi, które zostały opisane w publikacji głównej (Eskander 2023). Wnioski w publikacjach Liang 2024, Farajimakin 2024, Kim 2024, Bartoletti 2024, Huang 2024, Gouveia 2025, Mirza 2025, Kokori 2024, Pan 2024, Ren 2025 i She 2024 były zgodne, a autorzy potwierdzili, że terapia z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie znacząco wydłużają PFS u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem trzonu macicy.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab stosowany początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych pacjentek, które kwalifikują się do leczenia układowego, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia chemioterapią karboplatiną i paklitakselem. Jak wskazują wyniki badania NRG-GY018 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które wykazywały niesprawny mechanizm naprawy błędnie sparowanych nukleotydów, pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem powoduje redukcję ryzyka progresji choroby o 70%. Z kolei wśród pacjentek ze sprawnym mechanizmem naprawy błędnie sparowanych nukleotydów, redukcja ryzyka progresji choroby wyniosła 46%. Co więcej, ze wstępnych wyników analizy jakości życia wynika, że leczenie pembrolizumabem skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem trzonu macicy.

Profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania, w którym oceniano skojarzenie chemioterapii z inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego z wyłączną chemioterapią, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie kontrolnej. Podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem ryzyko wystąpienia: toksyczności 3.-5. stopnia, toksyczności stopnia 3.-5. związanej z leczeniem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania, ciężkiego zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia i zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5., było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do leczenia wyłącznie karboplatiną i paklitakselem.

Pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem, w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby leczenie dla pacjentek z pierwotnie zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia układowego. Wypełniłoby to tym samym lukę terapeutyczną w obecnym programie lekowym, bowiem kobiety z rakiem trzonu macicy, które rozpoczynają swoje leczenie, są pozbawione dostępu do skutecznej formy leczenia jaką stanowi immunoterapia.

1 Analiza problemu decyzyjnego

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

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) stosowanego początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium (ang. *endometrial carcinoma*, EC), wśród dorosłych pacjentek kwalifikujących się do leczenia układowego. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do leczenia układowego.
Interwencja (I)	Keytruda® (pembrolizumab) stosowana zgodnie z zapisami ChPL w I linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii
Komparator (C)	Chemioterapia (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • ██████████ • przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2), • ██████████. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania kliniczne bez randomizacji, • badania wtórne.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym pembrolizumabu. Wnioskuje się o stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem u pacjentek z potwierdzonym pierwotnie zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO) lub nawrotowym rakiem endometrium, o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, które kwalifikują się do leczenia układowego.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, jako terapii stosowanej w I linii leczenia, w dawkowaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Keytruda® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatorów dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Obecnie w Polsce pacjentki z rakiem endometrium mogą być leczone w ramach programu lekowego B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”.

Najbardziej odpowiednim komparatorem, z którym można porównać produkt leczniczy Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w ramach wnioskowanego wskazania, wydaje się być chemioterapia karboplatiną i paklitakselem.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego.

Do ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia pembrolizumabem w niniejszej analizie będą należeć: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), jakość życia, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), czas odpowiedzi na leczenie (DOR), [REDACTED] przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2) [REDACTED]. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

Do analizowanych typów badań należą: badania pierwotne tj. badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u pacjentek, które kwalifikują się do leczenia układowego.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w leczeniu raka endometrium.

- Medline (PubMed): do 06.05.2025,
- EMBASE (Embase.com): do 06.05.2025,
- Cochrane Library: do 06.05.2025.

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 7.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

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

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

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

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook’a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 7.4) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia układowego.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda®) stosowany zgodnie z ChPL w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Chemioterapia (z wykorzystaniem karboplatyny i paklitakselu)	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • przeżycie całkowite (OS), • jakość życia, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • [REDACTED] • przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (PFS2), • [REDACTED] Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne	• prace przeglądowe i pogładowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • wersja edytorska artykułu.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

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

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

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

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

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

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR 2 (aneks 7.2).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 7.3) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

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

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

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

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

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

3.5 Metody syntezy danych

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

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycz-

nie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365). Do sczytywania danych z wykresów wykorzystano program Automeris.io.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w leczeniu kobiet z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 11 badań wtórnych: Liang 2024, Farajimakin 2024, Kim 2024, Bartoletti 2024, Huang 2024, Gouveia 2025, Mirza 2025, Kokori 2024, Pan 2024, Ren 2025 i She 2024.

Badanie wtórne Liang 2024 miało na celu ocenę wpływu terapii inhibitorem białka programowanej śmierci komórki (ang. *programmed death receptor* 1, PD-1) na wyniki przeżycia u pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem macicy, a w tym raka trzonu macicy oraz raka szyjki macicy. Przegląd systematyczny Farajimakin 2024 miał na celu dostarczenie klinicystom i badaczom krytycznej oceny stanu immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych, co pozwoli na podejmowanie decyzji klinicznych oraz na wyznaczenie kierunków przyszłych badań. Celem publikacji Kim 2024 było przeprowadzenie metaanalizy, która zbadałaby wpływ i cechy prognostyczne oddziałujących na skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) w połączeniu ze standardową chemioterapią cytotoksyczną w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium. Autorzy publikacji Bartoletti 2024 przeprowadzili metaanalizę, aby zbadać skuteczność włączenia inhibitorów ICI do chemioterapii w leczeniu pierwotnie zaawansowanego EC u pacjentek, w zależności od obecności zaburzeń w mechanizmach naprawy błędnie sparowanych zasad DNA (obecne lub nie). Z kolei w publikacji Huang 2024 przeprowadzono systematyczny przegląd oraz metaanalizę w celu zidentyfikowania optymalnej terapii składającej się z inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium (I linia leczenia). Publikacja Gouveia 2025 miała na celu ocenę wpływu inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Badanie wtórne Mirza 2025 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Autorzy publikacji Kokori 2024 postawili sobie za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i dostarlimabu w leczeniu zaawansowanego raka endometrium. Publikacja Pan 2024 przedstawia wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii pembrolizumabem oraz terapii skojarzonej u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium. Celem publikacji Ren 2025 było przeprowadzenie metaanalizy randomizowanych badań klinicznych w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią lub chemioterapią z placebo, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Z kolei artykuł She 2024 przedstawiał wyniki metaanalizy, która miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym raku endometrium.

Wśród potencjalnych opracowań wtórnych odnaleziono 42 opracowania niespełniające kryteriów kwalifikacji. Wśród najczęstszych powodów odrzucenia opracowań był brak posiadania cech przeglądu systematycznego lub przegląd nie dotyczył terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 7.5, z kolei wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 7.6.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 4. Badania wtórne zostały ocenione pod kątem spełnienia kryteriów Cook’a (aneks 7.4). Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2 umieszczono w aneksie 7.2.

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu kobiet z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
Liang 2024 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena wpływu terapii inhibitorem białka ICIs na wyniki przeżycia u pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem macicy, a w tym raka trzonu macicy oraz raka szyjki macicy Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed/MEDLINE, Embase, data odcięcia: sierpień 2023	Populacja: pacjentki z rakiem endometrium lub rakiem szyjki macicy Porównane interwencje: w badaniu porównywano różne dostępne terapie, skupiono się na wynikach dla pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem Punkty końcowe: • porównanie HR przeżycia całkowitego (ang. <i>overall survival</i>, OS) między pacjentkami otrzymujące leczenie inhibitorem PD-1, a tymi które go nie otrzymały; • porównanie HR przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) między pacjentkami otrzymujące leczenie inhibitorem PD-1, a tymi które go nie otrzymały; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne, badanie kohortowe	Włączone badania: 5 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - ogółem dla pacjentem z rakiem endometrium: • ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 29% (HR=0,63; 95%CI: 0,60; 0,82; p<0,001); • ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,13; 0,70; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia zgonu u wszystkich pacjentek z rakiem endometrium otrzymujących inhibitory PD-1 zmniejszyło się o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,59; 0,80; p=0,05); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 27% (HR=0,63; 95%CI: 0,52; 0,75; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 71% (HR=0,29; 95%CI: 0,20; 0,42; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u wszystkich pacjentek z rakiem endometrium otrzymujących inhibitory PD-1 zmniejszyło się o 51% (HR=0,49; 95%CI: 0,34; 0,70; p<0,001); • spośród wszystkich pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 1 143 na 1 639 (69,7%; 95%CI: 67,5; 72,0) z nich	Ocena niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			doświadczyło skumulowanych zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitaksemem: - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 36% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia było wyższe wśród pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą leczoną inhibitorami innymi niż PD-1 (RR=1,25; 95%CI: 1,09; 1,44; p=b.d.). Wnioski: W odniesieniu do raka endometrium, terapia inhibitorami PD-1 może znacząco poprawić wyniki w zakresie przeżycia u pacjentek z zaawansowanym rakiem trzonu macicy, oferując jednocześnie podobny odsetek poważnych skutków ubocznych w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia, takimi jak chemioterapia. Analiza wykazała również wyraźniejszą poprawę przeżywalności u pacjentek z rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów.	
Farajimakin 2024 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: dostarczenie klinicytom i badaczom krytycznej oceny stanu immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych, co pozwoli na podejmowanie decyzji klinicznych oraz na wyznaczenie kierunków przyszłych badań Synteza wyników: jakościowa	Populacja: kobiety z nowotworami narządów płciowych w tym z nowotworami: jajników, macicy, szyjki macicy, endometrium, sromu lub pochwy Porównane interwencje: immunoterapia (np. inhibitory punktów kontrolnych, terapia komórkami CAR-T i szczepionki przeciwnowotworowe) w porównaniu ze standardowym leczeniem (np. chemioterapia, radioterapia, zabieg	Włączone badania: 17 badań, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - ogółem dla pacjentem z rakiem endometrium: - dostarlimab wykazał trwałą aktywność przeciwnowotworową w raku endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR); - awelumab dodany do karboplatyny i paklitakselu wykazał potencjalne korzyści w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium;	Ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
	Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): Pub-Med/MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Web of Science, ClinicalTrials.gov, data odcięcia: styczeń 2024	chirurgiczny), placebo lub brakiem porównania (badania jedno-ramienne) Punkty końcowe: - skuteczność (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie); - bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane); - biomarkery odpowiedzi. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne	- pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią znacząco poprawił PFS w zaawansowanym raku endometrium; - ekspresja PD-L1 była wykorzystywana jako biomarker w niektórych badaniach, ale jej wartość predykcyjna różni się w zależności od badań i typów nowotworów. Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (MSI-H) wydają się być silnym predyktorem odpowiedzi na immunoterapię, szczególnie w raku endometrium. Stan niedoboru rekombinacji homologicznej może również wpływać na odpowiedź, szczególnie w przypadku łączenia immunoterapii z inhibitorami PARP; - zdarzenia niepożądane związane z układem odpornościowym (ang. <i>immune-related adverse events</i>, irAEs) są istotnym problemem związanym z immunoterapią. We wszystkich badaniach profile bezpieczeństwa immunoterapii i inhibitorów PARP były zasadniczo zgodne z wcześniejszymi doniesieniami. Powszecne zdarzenia niepożądane obejmowały zmęczenie, nudności i niedokrwistość w przypadku inhibitorów PARP oraz irAEs w przypadku inhibitorów punktów kontrolnych. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: - kohorta dMMR: 12 miesięczne PFS 74% vs. 38% (HR=0,30); - kohorta pMMR: mediana PFS 13,1 vs. 8,7 m-cy (HR=0,54). Wnioski: Inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego wykazały znaczną skuteczność w poprawie wyników leczenia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, szczególnie w połączeniu ze standardowymi terapiami. Najbardziej solidne dowody potwierdzają ich zastosowanie w raku endometrium.	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
Kim 2024 Źródło finansowania: Korea Health Industry Development Institute i National Cancer Center Korea	Cel: przeprowadzenie metaanalizy, która zbadałaby wpływ i cechy prognostyczne oddziałujących na skuteczność ICIs w połączeniu ze standardową chemioterapią cytotoksyczną w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, data odcięcia: 11 listopada 2023	Populacja: kobiety ze zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: ICI skojarzone z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii Punkty końcowe: - współczynnik ryzyka przeżycia wolnego od progresji choroby; - współczynnik ryzyka przeżycia całkowitego. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	Włączone badania: 4 randomizowane badania kliniczne, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - ogółem: - w populacji ogólnej ICI w skojarzeniu z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia progresji choroby o 30% (HR=0,70; 95%CI: 0,62; 0,79; p=b.d.); - w populacji ogólnej ICI w skojarzeniu z chemioterapią zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonu o 25% (HR=0,75; 95%CI: 0,63; 0,89; p=b.d.). Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 36% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); Wnioski: Wykazano, że inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie znacząco wydłużają PFS i OS u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym EC.	Ocena krytycznie niska
Bartoletti 2024 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena skuteczności włączenia inhibitorów ICI do chemioterapii w leczeniu pierwotnie zaawansowanego EC u pacjentek, w zależności od obecności u nich zaburzeń w mechanizmach naprawy błędnie sparowanych zasad DNA (obecne lub nie) Synteza wyników: jakościowa i ilościowa	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: terapia z wykorzystaniem anty-PD1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do chemioterapii Punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby w populacji ITT i	Włączone badania: 5, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - ogółem: - ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 37% (HR=0,63; 95%CI: 0,52; 0,76; p<0,001); - ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny	Ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
	Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, spotkania American Society of Clinical Oncology i European Society of Medical Oncology, data odcięcia: 1 listopad 2023	w zależności od statusu naprawy niedopasowania zasad DNA (dMMR vs. pMMR); • przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od rodzaju ICI stosowanego w podgrupie pMMR (PD-1 vs. PD-L1). Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 66% (HR=0,34; 95%CI: 0,27; 0,44; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICI skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,63; 0,95; p<0,001); • w analizie podgrup według klasy ICI tylko pacjenci z pMMR leczeni lekami anti-PD1 zachowali statystycznie istotną korzyść pod względem PFS (anti-PD1: HR=0,64; 95%CI: 0,46; 0,90; p=0,1 vs. anti-PD-L1: HR=0,87; 95%CI: 0,73; 1,03; p=0,104). Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICI skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICI skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.). Wnioski: Metaanaliza potwierdziła korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji po dodaniu ICI do standardowej chemioterapii w pierwszej linii zaawansowanego raka endometrium. Podczas gdy pacjentki z dMMR odnoszą korzyści z włączenia zarówno leków anti-PD-1, jak i anti-PD-L1, zysk w PFS ogranicza się do włączenia leków anti-PD1 u pacjentek z pMMR.	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
Huang 2024 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: zidentyfikowanie optymalnej terapii składającej się z inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, abstrakty konferencyjne American Society of Clinical Oncology i European Society of Medical Oncology, data odcięcia: grudzień 2023	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: terapia z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do chemioterapii Punkty końcowe: • przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite w populacji ogólnej; • przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od statusu MMR; • bezpieczeństwo. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	Włączone badania: 6, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - ogółem: • w ogólnej populacji terapia skojarzona z ICI wykazała znaczącą poprawę PFS (HR=0,69; 95%CI: 0,63, 0,76; p<0,001) i OS (HR=0,73; 95%CI: 0,63, 0,85; p<0,001) w porównaniu z samą chemioterapią; • dodanie ICI do standardowej chemioterapii wykazało znacząco wydłużony PFS w porównaniu z samą chemioterapią zarówno w populacji pMMR, jak i dMMR (HR=0,73; 95%CI: 0,60, 0,89; p<0,0001 i HR=0,35; 95%CI: 0,28, 0,44; p<0,0001, odpowiednio. Pacjenci ze statusem dMMR wykazywali przewagę w zakresie PFS nad pacjentami ze statusem pMMR; • metaanaliza nie wykazała istotnej różnicy w zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem (OR=0,99; 95%CI: 0,89, 1,11; p=0,910). Dodanie ICI wiązało się z większą częstością występowania zarówno zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3-4 (OR=1,16; 95%CI: 1,01, 1,33; p=0,037), jak i zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym dowolnego stopnia (OR=2,61; 95%CI: 1,68, 4,03; p<0,001) w porównaniu z samą chemioterapią. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICI skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICI skojarzonych z	Ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); • brak istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia w porównaniu do wyłączonej chemioterapii (OR=1,00; 95%CI: 0,81; 1,22, p=b.d.); • większa częstość występowania zarówno zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia 3.-4. w porównaniu do wyłączonej chemioterapii (OR=1,25; 95%CI: 0,98, 1,60; p=b.d.); • większa częstość występowania zarówno zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym dowolnego stopnia w porównaniu do wyłączonej chemioterapii (OR=1,61; 95%CI: 1,18, 2,20; p=b.d.); Wnioski: Połączenie ICI z chemioterapią jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium wykazało lepsze wyniki w zakresie przeżycia w porównaniu z samą chemioterapią. U pacjentek z dMMR nie zaobserwowano znaczących różnic pomiędzy różnymi kombinacjami ICI. Wśród pacjentów z pMMR zarówno schematy durwalumab+olaparib+chemioterapia, jak i pembrolizumab+chemioterapia znacząco zmniejszały ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu ze schematami awelumab+chemioterapia i atezolizumab+chemioterapia. W związku z tym zaleca się rozważenie stosowania schematów durwalumab+olaparib+chemioterapia lub pembrolizumab+chemioterapia u pacjentek z rakiem endometrium ze statusem pMMR.	
Gouveia 2025 Źródło finansowania: brak zewnętrznych	Cel: ocena wpływu inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	Włączone badania: 5, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem:	Ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
źródeł finansowania	Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, spotkania onkologiczne: ASCO Annual Meeting, ESMO Congress, SGO annual meeting and IGCS annual meeting, data odcięcia: kwiecień 2024	Porównane interwencje: terapia z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do chemioterapii Punkty końcowe: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	• ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia zgonu wśród pacjentek z dMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,25; 1,19; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 21% (HR=0,79; 95%CI: 0,53; 1,17; p=b.d.). Wnioski: Badanie potwierdza znaczące korzyści z dodania inhibitorów PD-1 i PD-L1 do chemioterapii pierwszej linii u pacjentek z endometrialnym rakiem wykazującym dMMR. Z kolei w grupie pMMR potrzeby terapeutyczne pozostają niezaspokojone – większość pacjentek doświadcza wczesnej progresji choroby. Warto dodać, że leki anty-PD-1 zdają się działać lepiej niż anty-PD-L1 u tych pacjentek. Potrzebne są dalsze badania biomarkerów i obserwacja wyników trwających badań klinicznych.	
Mirza 2025 Źródło finansowania: Apexigen,	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: terapie wykorzystywane w 1 linii leczenia	Włączone badania: 12, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem:	Ocena niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
AstraZeneca, Deciphera, GSK, Ultimovacs	Synteza wyników: jakościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): MEDLINE, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, data odcięcia: 26 października 2023	zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium Punkty końcowe: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • obiektywna odpowiedź na leczenie; • czas trwania odpowiedzi; • wskaźnik kontroli choroby. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	• ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); • częstość występowania TRAE w kohortach dMMR i pMMR była zbliżona w grupie badanej i grupie kontrolnej (odpowiednio kohorta dMMR: 98,2% vs. 99,1%; kohorta pMMR: 93,5% vs. 93,4%), z kolei TRAE stopnia 3-4 występowały częściej w grupie badanej (odpowiednio kohorta dMMR: 63,3% vs 47,2%; kohorta pMMR: 55,1% vs 45,3%). Wnioski: Wyniki dotyczące skuteczności w większości badań oceniających leczenie konwencjonalne (np. chemioterapię) były niesatysfakcjonujące, a wyższy poziom toksyczności obserwowano wraz ze wzrostem liczby stosowanych jednocześnie leków. W badaniach wykazano istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz obiecujące dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) w przypadku skojarzenia immunoterapii z chemioterapią. Biorąc pod uwagę pozytywne wyniki związane z immunoterapią oraz ograniczoną skuteczność leków o innych mechanizmach działania, niniejszy przegląd uzasadnia dążenia do ustanowienia immunoterapii w połączeniu z chemioterapią jako nowego standardu leczenia pierwszej linii dla pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.	
Kokori 2024	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i dostarlimabu w	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	Włączone badania: 16, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023.	Ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	leczeniu zaawansowanego raka endometrium Synteza wyników: jakościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Scopus, Google Scholar, ClinicalTrials.gov and Cochrane Library Reviews, data odcięcia: październik 2023	Porównane interwencje: pembrolizumab i dostarlimab Punkty końcowe: - przeżycie wolne od progresji choroby; - przeżycie całkowite; - obiektywna odpowiedź na leczenie; - bezpieczeństwo. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne i badanie efektywności praktycznej	Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: - ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmalało o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); - zdarzenia niepożądane obejmowały zmęczenie, obwodową neuropatię czuciową, niedokrwistość, nudności, zaparcia, biegunkę, trombocytopenię, bóle stawów, duszność, bóle mięśni, neutropenię, wymioty, utratę masy ciała oraz wysypkę. W kohorcie z dMMR działania niepożądane wystąpiły u 98,2% pacjentek otrzymujących pembrolizumab oraz u 99,1% pacjentek w grupie placebo. Wnioski: Autorzy pod uwagę brali różne schematy leczenia pembrolizumabem i dostarlimabem. Niemniej jednak do opisu skuteczności i bezpieczeństwa posłużyli się wynikami z publikacji Eskander 2023, które wskazują na przewagę leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w stosunku do wyłącznej chemioterapii.	
Pan 2024 Źródło finansowania: brak zewnętrznych źródeł finansowania	Cel: ocena skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii pembrolizumabem oraz terapii skojarzonej u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium Synteza wyników: ilościowa	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: pembrolizumab w monoterapii i pembrolizumab w skojarzeniu Punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby;	Włączone badania: 2, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z dMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią	Ocena krytycznie niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
	Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, data odcięcia: czerwiec 2013 - czerwiec 2023	• przeżycie całkowite; • obiektywna odpowiedź na leczenie; • całkowita remisja; • bezpieczeństwo. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	zmałało o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby wśród pacjentek z pMMR leczonych ICIs skojarzonych z chemioterapią opartą na związkach platyny w porównaniu do pacjentek leczonych chemioterapią zmałało o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); • brak istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia w porównaniu do wyłączonej chemioterapii w grupie pMMR (OR=1,12; 95%CI: 0,69; 1,83, p=b.d.); • brak istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia w porównaniu do wyłączonej chemioterapii w grupie dMMR (OR=1,63; 95%CI: 0,52; 5,15, p=b.d.); • istotnie statystycznie większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. w porównaniu do wyłączonej chemioterapii w kohorcie pMMR (OR=1,49; 95%CI: 1,07, 2,06; p=b.d.); • istotnie statystycznie większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3.-4. w porównaniu do wyłączonej chemioterapii w kohorcie dMMR (OR=2,02; 95%CI: 1,19, 3,44; p=b.d.); • większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 5. w porównaniu do wyłączonej chemioterapii w kohorcie pMMR (OR=3,06; 95%CI: 0,61, 15,30; p=b.d.); • mniejsza częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 5. w porównaniu do wyłączonej chemioterapii w kohorcie dMMR (OR=0,50; 95%CI: 0,04, 5,59; p=b.d.). Wnioski: Autorzy publikacji Pan 2024 podają, że pembrolizumab w skojarzeniu znacząco poprawia przeżywalność u	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			pacjenteK z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium i charakteryzuje się akceptowalnym profilem toksyczności, mimo stosunkowo wysokiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.	
Ren 2025 Źródło finansowania: Shandong Provincial Key Research and Development Program	Cel: ocena potencjalnej skuteczności i korzyści bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią lub chemioterapią z placebo, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, data odcięcia: 25 września 2024	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: inhibitory PD-1/PD-L1 w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią lub chemioterapią z placebo Punkty końcowe: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • bezpieczeństwo. Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne	Włączone badania: 6, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - ogółem dla pacjentek z rakiem endometrium: • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 38% (HR=0,62; 95%CI: 0,51; 0,75; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 50% (HR=0,50; 95%CI: 0,35; 0,71; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek leczonych inhibitorami PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 27% (HR=0,73; 95%CI: 0,63; 0,95; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 66% (HR=0,34; 95%CI: 0,27; 0,44; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,63; 0,95; p=0,015); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem endometrium, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 37% (HR=0,63; 95%CI: 0,46; 0,85; p=0,003); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z nawrotowym rakiem endometrium, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną	Ocena niska

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			zmniejszyło się o 36% (HR=0,64; 95%CI: 0,53; 0,77; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z ECOG=0 leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,35; 0,84; p=0,007); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z ECOG=1 leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 51% (HR=0,49; 95%CI: 0,37; 0,65; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z ekspresją PD-L1 dodatnią, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 38% (HR=0,62; 95%CI: 0,50; 0,77; p<0,001); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z ekspresją PD-L1 ujemną, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 16% (HR=0,86; 95%CI: 0,70; 1,04; p=0,116); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z wcześniejszą chemioterapią, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,51; 0,91; p=0,009); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek bez wcześniejszej chemioterapii, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 35% (HR=0,65; 95%CI: 0,45; 0,93; p=0,019); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z wcześniejszą radioterapią, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 41% (HR=0,59; 95%CI: 0,40; 0,87; p=0,007); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek bez wcześniejszej radioterapii, leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 53% (HR=0,47; 95%CI: 0,31; 0,72; p=0,001); • ryzyko wystąpienia zgonu u wszystkich pacjentek z rakiem endometrium otrzymujących inhibitory PD-	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			1/PD-L1 zmniejszyło się o 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,66; 0,90; p=0,001); • ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentek leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,54; 0,89; p=0,001); • ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentek leczonych inhibitorami PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 17% (HR=0,83; 95%CI: 0,68; 1,00; p=0,058); • ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 63% (HR=0,37; 95%CI: 0,25; 0,56; p<0,001); • ryzyko wystąpienia zgonu u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w porównaniu z grupą kontrolną było takie samo (HR=1,00; 95%CI: 0,69; 1,44; p=0,983); • ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego dowolnego ryzyka było podobne pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną (HR=0,99; 95%CI: 0,98; 1,01; p=0,300). Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 36% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem endometrium leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 56% (HR=0,44; 95%CI: 0,28; 0,68; p=b.d.);	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			• ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR i nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem endometrium leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 76% (HR=0,24; 95%CI: 0,11; 0,53; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i nawrotowym rakiem endometrium leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 33% (HR=0,67; 95%CI: 0,47; 0,95; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR i nawrotowym rakiem endometrium leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 63% (HR=0,37; 95%CI: 0,21; 0,65; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i ECOG=0, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 35% (HR=0,65; 95%CI: 0,47; 0,90; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR i ECOG=0, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 73% (HR=0,27; 95%CI: 0,15; 0,49; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i ECOG=1, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 63% (HR=0,37; 95%CI: 0,22; 0,62; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR i ECOG=1, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 60% (HR=0,40; 95%CI: 0,18; 0,88; p=b.d.); • ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i z wcześniejszą chemioterapią, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 32% (HR=0,68; 95%CI: 0,42; 1,11; p=b.d.);	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			- ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i bez wcześniejszej chemioterapii, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 47% (HR=0,53; 95%CI: 0,39; 0,73; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i z wcześniejszą radioterapią, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 22% (HR=0,78; 95%CI: 0,52; 1,17; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR i z wcześniejszą radioterapią, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 60% (HR=0,40; 95%CI: 0,21; 0,76; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR i bez wcześniejszej radioterapii, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 56% (HR=0,44; 95%CI: 0,31; 0,63; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR i bez wcześniejszej radioterapii, leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 72% (HR=0,28; 95%CI: 0,14; 0,55; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było podobne wśród pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,00; 95%CI: 0,96; 1,05; p=b.d.) - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było podobne wśród pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,99; 95%CI: 0,96; 1,02; p=b.d.) - ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia było wyższe wśród pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,22; 95%CI: 1,03; 1,44; p=b.d.)	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
			ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia było wśród pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72; p=b.d.). Wnioski: Wykazano, że połączenie inhibitorów PD-1/PD-L1 z chemioterapią znacząco poprawia czas przeżycia wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Co istotne, pacjentki charakteryzujące się nieprawidłowym mechanizmem naprawy niedopasowań DNA (dMMR), rasy białej lub z dodatnią ekspresją PD-L1 mogą odnosić szczególne korzyści z tej strategii terapeutycznej. Niemniej jednak, ten schemat leczenia wiązał się również ze znacznym wzrostem częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3. Wyniki te sugerują, że dostosowanie leczenia do określonych cech pacjenta może zoptymalizować efekty terapii, a lekarze powinni zachować czujność wobec potencjalnych zdarzeń niepożądanych.	
She 2024 Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China	Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków anty-PD-1/PD-L1 w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym raku endometrium Synteza wyników: ilościowa i jakościowa Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, Medline, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, the VIP Database, Web of Science, Embase, Chinese	Populacja: kobiety z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium Porównane interwencje: leki anty-PD-1/PD-L1 w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią lub chemioterapią w skojarzeniu z innymi metodami leczenia Punkty końcowe: - przeżycie wolne od progresji choroby; - przeżycie całkowite; - obiektywna odpowiedź na leczenie; - bezpieczeństwo.	Włączone badania: 5, z czego 1 dotyczyło pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem - Eskander 2023. Kluczowe wyniki - pacjentki przyjmujące pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem: - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 36% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.); - ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z dMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.). Wnioski: Autorzy publikacji She 2024 podają, że choć połączenie leków anty-PD-1/PD-L1 z chemioterapią opartą na platynie wykazuje obiecujące wyniki - zwłaszcza u pacjentek z nowotworami wykazującymi deficyt mechanizmu naprawy niedopasowań DNA (dMMR) - konieczne są dalsze badania w celu optymalizacji strategii leczenia u pacjentek	Ocena niska

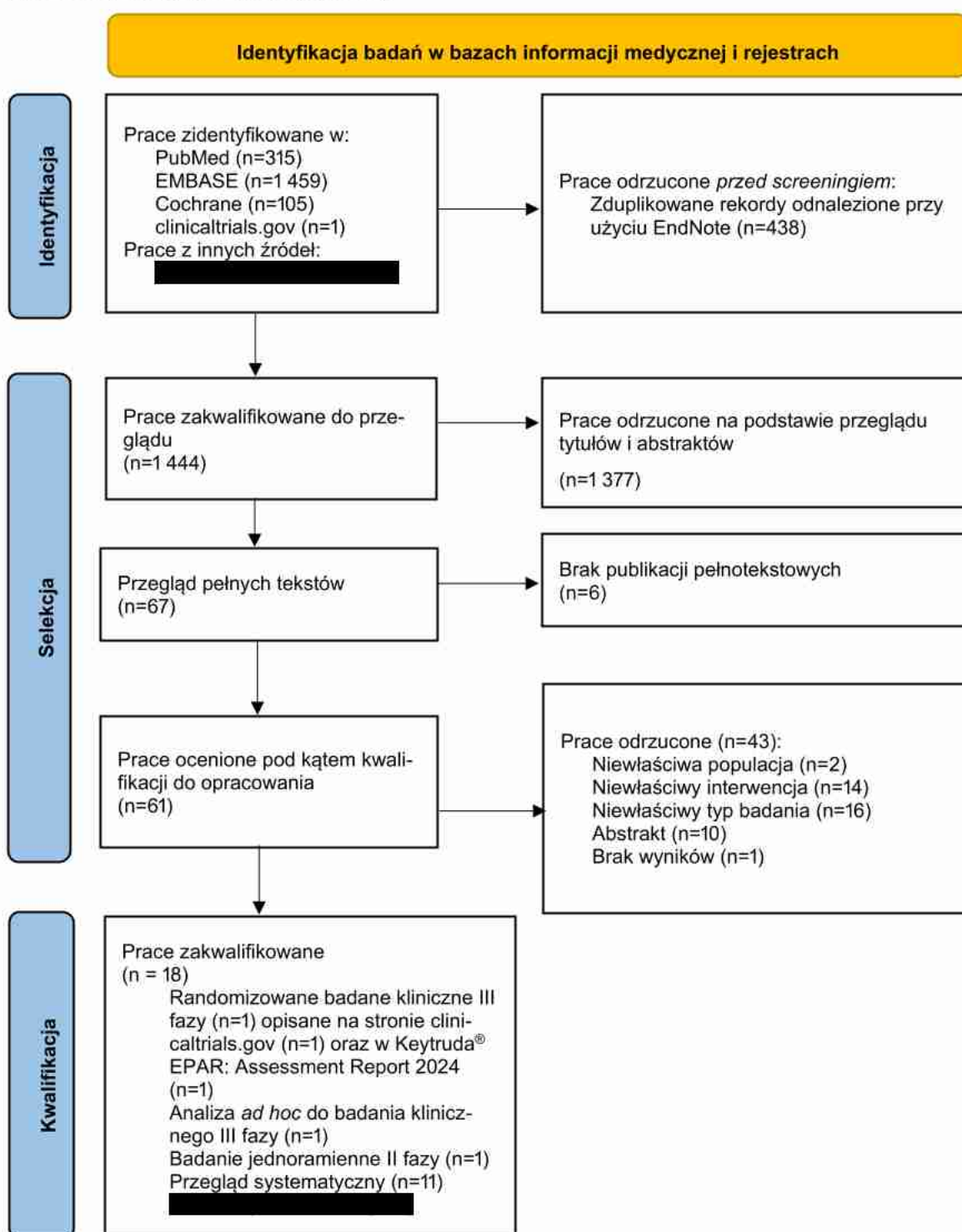
Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR 2
	Academy of Medical Sciences Bibliographic Database data odcięcia: 10 sierpnia 2024	Metodyka badań: randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania kliniczne, badania obserwacyjne	z nowotworami z zachowanym mechanizmem naprawy (pMMR). Przyszłe badania powinny skupić się na identyfikacji wiarygodnych biomarkerów mogących przewidywać odpowiedź na leczenie w populacji pMMR.	

Nie odnaleziono żadnych badań efektywności praktycznej pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu raka trzonu macicy.

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

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 7.7, z kolei badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 7.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie NRG-GY018 to randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, w którym porównano skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem. Populację stanowiły dorosłe pacjentki z potwierdzonym zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego. U wszystkich pacjentek zdiagnozowano nowotwór w stadium III lub IVA - dla nowotworu mierzalnego lub w stadium IVB lub nawrotowego raka endometrium z chorobą mierzalną lub bez. Pacjentki podzielono na dwie kohorty w zależności od tego, czy miały upośledzoną naprawę nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) czy prawidłowo funkcjonujący system naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR). Badanie przeprowadzono w 395 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Japonii i Południowej Korei w dwuetapowym procesie rekrutacji. Etap 1. obejmował przesłanie wyników analizy immunohistochemicznej statusu MMR do zbadania w laboratorium centralnym. Jeśli badanie jednoznacznie potwierdziło wynik dMMR lub pMMR, pacjentka była kierowana do drugiego etapu. Niejednoznaczne wyniki dotyczące statusu MMR wymagały powtórzenia badania. Etap 2. obejmował rejestrację i randomizację.

W ramach badania NRG-GY018, pacjentki w każdej kohorcie w wyniku randomizacji (1:1) zostały przydzielone do jednej z dwóch grup otrzymujących karboplatinę z paklitakselem w skojarzeniu z pembrolizumabem lub placebo przez 6 cykli, po których następowało leczenie podtrzymujące pembrolizumabem lub placebo co 6 tygodni przez 14 cykli (maksymalnie można było podać 20 cykli pembrolizumabu lub placebo). Pacjentki otrzymywały dożylnie 200 mg pembrolizumabu lub placebo co 3 tygodnie w połączeniu z chemioterapią, a następnie 400 mg pembrolizumabu lub placebo podawane dożylnie co 6 tygodni. W dniu pierwszym chemioterapii, pacjentki otrzymywały paklitaksel podawany dożylnie w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała i karboplatinę w dawce 5 mg/ml/min podawaną dożylnie. Pacjentki z mierzalną chorobą, u których stwierdzono stabilną chorobę według RECIST (wersja 1.1) lub częściową odpowiedź po zakończeniu cyklu 6, mogły otrzymywać paklitaksel i karboplatinę (z pembrolizumabem lub placebo) przez maksymalnie 10 cykli według uznania prowadzącego badacza. Randomizacja do grupy badanej była stratyfikowana według statusu MMR, stanu sprawności ECOG (0, 1 lub 2) i otrzymania poprzedniej chemioterapii adjuwantowej (tak lub nie).

Skuteczność oceniano w populacjach ITT (ang. *intention-to-treat*) w dwóch kohortach, podzielonych w zależności od tego, czy miały potwierdzony status dMMR czy pMMR. Populację ITT zdefiniowano jako wszystkie pacjentki poddane randomizacji. Do kohorty dMMR należało 225 pacjentek, a do kohorty pMMR - 588. Do grupy otrzymującej pembrolizumab w kohorcie dMMR włączono 112 (49,8%) pacjentek, a do grupy placebo 113 (50,2%). Z kolei do grupy otrzymującej pembrolizumab w kohorcie pMMR włączono 293 (49,8%) pacjentki, a do grupy placebo 295 (50,2%). Obie kohorty były oceniane osobno oraz niezależnie od siebie.

Bezpieczeństwo, tak jak i skuteczność oceniano w obu kohortach. Populacje w których oceniano bezpieczeństwo analizowanej terapii określono jak *as treated* i zdefiniowane je jako: wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. W kohorcie dMMR bezpieczeństwo oceniono wśród 109 (48,4%) pacjentek, które przyjęły pembrolizumab i u 106 (50,2%) pacjentek z grupy placebo. Z kolei w kohorcie

pMMR bezpieczeństwo oceniano wśród 276 (46,9%) pacjentek z grupy pembrolizumabu i u 274 (46,6%) z grupy placebo.

Łącznie założono w badaniu, że powstanie kilka analiz pośrednich. Analizy pośrednie miały zostać przeprowadzone po wystąpieniu co najmniej 84 zdarzeń zgonu lub progresji w kohorcie dMMR i co najmniej 196 zdarzeń w kohorcie pMMR. W każdej kohorcie zaplanowano jedną analizę pośrednią, po wystąpieniu około połowy przewidywanych zdarzeń. Analiza pośrednia dotycząca skuteczności została zaplanowana po zamknięciu kohort, po ich rejestracji i wystąpieniu co najmniej połowy przewidywanych zdarzeń, odnoszących się do pierwszorzędowego punktu końcowego. W czasie finalnej analizy przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) lub analizy pośredniej przekraczającej granicę skuteczności, zaplanowano pośrednią analizę przeżycia całkowitego.

Publikacja Eskander 2023 przedstawia pierwotną analizę skuteczności (analiza pośrednia), w której kluczowa była ocena pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było PFS w obu obserwowanych kohortach (data odcięcia danych dla skuteczności w kohorcie dMMR: 16 grudnia 2022; w kohorcie pMMR: 6 grudnia 2022). Z kolei w publikacji Eskander 2025 również przedstawiono wyniki dla analizy pośredniej (z tymi samymi datami odcięcia danych) ale dodatkowo opisano wyniki analizy *ad hoc* (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.). Analiza *ad hoc* została przeprowadzona na życzenie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Analiza ta jest analizą opisową i nie była planowana. Daty odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności w obu publikacjach są takie same, ale mediany czasu obserwacji są różne. Podobną sytuację można zauważyć w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024, gdzie mediana czasu obserwacji dla obu kohort jest inna niż ta którą przedstawiono w Eskander 2023 i Eskander 2025. Należy również wspomnieć, że liczebność populacji w kohortach oraz grupach badanych i kontrolnych pomiędzy publikacjami Eskander 2023 a Eskander 2025 jest inna, co ma wpływ na końcowe wyniki dla wybranych punktów końcowych. Autorzy publikacji Eskander 2025 odnieśli się do tych różnic i podali informację, że obecne analizy i te które zostały opisane wcześniej wykorzystywały różne metody kategoryzowania pacjentów do populacji pMMR lub dMMR (w zależności od wykonanego testu IHC: centralny lub lokalny). W poprzednich analizach wykorzystano centralny test IHC MMR, jeśli był dostępny, a lokalny test IHC MMR wykorzystano w przypadku braku wyników z testów centralnych. Jeśli w trakcie diagnostyki u pacjenta nie określono centralnie statusu MMR, to zostali wykluczeni zgodnie z protokołem. W przypadku bieżącej analizy pacjenci zostali skategoryzowani na podstawie statusu stratyfikacji MMR wykorzystanego do randomizacji, który mógł być oparty na centralnych lub lokalnych wynikach testów IHC MMR. W badaniu randomizowano 819 pacjentów. Dziewięciu pacjentów w populacji pMMR zostało poddanych randomizacji po dacie odcięcia danych z 6 grudnia 2022 r. i dlatego nie zostali uwzględnieni w poprzedniej analizie PFS i OS, ale zostali uwzględnieni w analizie *ad hoc*.

W analizie klinicznej w celu opisanie wyników z pośredniej analizy wykorzystano dane przedstawione w publikacji Eskander 2023, a w przypadku braku danych dla poszczególnych punktów końcowych lub w celu opisanie dodatkowych informacji na ich temat, wykorzystywano te, które przedstawiono w Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 oraz w [REDACTED].

W celu opisanie wyników z analizy *ad hoc* wykorzystano dane przedstawione w Eskander 2025, a w przypadku braku informacji dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystywano te, które przedstawiono w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 oraz w [REDACTED].

Charakterystykę badania NRG-GY018 przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Tab. 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem w leczeniu kobiet z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
NRG-GY018	395 centrów badawczych w 4 krajach	816 pacjentek (z czego 225 należało do kohorty dMMR i 591 do kohorty pMMR)	<i>Analiza pośrednia:</i> Kohorta dMMR - analiza skuteczności (data odcięcia danych 16 grudnia 2022 r.): mediana czasu obserwacji 12 mies.* Kohorta pMMR - analiza skuteczności (data odcięcia danych 6 grudnia 2022 r.): mediana czasu obserwacji 7,9 mies.* <i>Analiza ad hoc:</i> Kohorta dMMR (data odcięcia danych 18 sierpnia 2023 r.): mediana czasu obserwacji 22,5 mies. (zakres: 12,0-47,4)** Kohorta pMMR (data odcięcia danych 18 sierpnia 2023 r.): mediana czasu obserwacji 20,8 mies. (zakres: 7,9-46,2)**	Dorośle pacjentki z potwierdzonym zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego	Pembrolizumab (200 mg co 3 tyg. przez 6 pierwszych cykli, następnie 400 mg co 6 tyg.) skojarzony z karboplatiną i paklitaksemem (paklitaksel w dawce 175 mg/m ² + karboplatyna w dawce 5 mg/ml/min. - 6 cykli) (N=112 w kohorcie dMMR; N=293 w kohorcie pMMR)	Chemioterapia karboplatiną i paklitaksemem skojarzona z placebo (N=113 w kohorcie dMMR; N=295 w kohorcie pMMR)	W momencie analizy pierwotnej pembrolizumab lub placebo były nadal podawane 39,6% pacjentek w kohorcie dMMR i 41,8% pacjentek w kohorcie pMMR; podawanie pembrolizumabu lub placebo przerwano u 57% pacjentek, głównie z powodu postępu choroby	RCT, podwójne zaślepienie, faza III

*W Eskander 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 daty odcięcia danych dla obu kohort są takie same jak w publikacji Eskander 2023, ale mediany czasów obserwacji są inne. W przypadku publikacji Eskander 2025 dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 14,4 mies. (zakres: 4,0 - 39,4), a dla kohorty pMMR - 10,0 mies. (zakres: 0,0 - 37,8). Z kolei w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 13,6 mies. (zakres: 0,6 - 39,4), a dla kohorty pMMR - 8,7 mies. (zakres: 0,1 - 37,2). W przypadku braków wyników dla poszczególnych

Badanie	Liczba i lo- kalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj inter- wencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pa- cjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda ba- dania
punktów końcowych z publikacji Eskander 2023, brano je z Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 [redacted].								
**W Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 daty odcięcia danych dla obu kohort są takie same jak w publikacji Eskander 2025, ale mediany czasów obserwacji są inne. Dla kohorty dMMR mediana czasu obserwacji wynosi 19,2 mies. (zakres: 0,6 - 47,4), a dla kohorty pMMR - 15,3 mies. (zakres: 0,5 - 45,6). W przypadku braków wyników dla poszczególnych punktów końcowych z publikacji Eskander 2025, brano je z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 [redacted].								

Tab. 6. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu kobiet z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium— cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody staty- styczne	Uzasadnienie li- czebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
NRG-GY018	II A	Opisane	Tak	superiority	Skuteczność: ITT** Bezpieczeństwo: as treated**	Merck Sharp and Dohme
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r; **zarówno skuteczność jak i bezpieczeństwo oceniane były niezależnie w dwóch kohortach: dMMR i pMMR.						

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

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

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego NRG-GY018 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 7 i Tab. 8. Badanie NRG-GY018 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
NRG-GY018	Randomizację blokową, przeprowadzoną przez NRG Oncology SDMC. Użyto w tym celu <i>Oncology Patient Enrollment Network (OPEN)</i> (internetowy system rejestracji dostępny 24/7). Przypisany numer identyfikacyjny pacjenta NRG musiał zostać zarejestrowany przez instytucję rejestrującą. Po randomizacji pacjenta NRG Oncology SDMC przekazał elektronicznie wniosek o lek kliniczny dla tego pacjenta do NCI. Czynniki stratyfikacji były: status MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS), stanu sprawności ECOG (0, 1 lub 2) i otrzymania poprzedniej chemioterapii adjuwantowej (tak lub nie). Pacjentów przydzielano do jednego z dwóch ramieni leczenia.	Randomizacja blokowa, przeprowadzona przez NRG Oncology SDMC. Zewnętrzna etykieta opakowania pembrolizumabu/placebo otrzymanego od NCI była zaślepiona, jednak wewnętrzna zawartość każdego opakowania nie była zaślepiona. Obowiązkiem personelu ośrodka było zapewnienie integralności zaślepienia na poziomie ośrodka. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Badanie było monitorowane przez niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo. Uczestnicy, badacze, sponsor oraz personel (z wyjątkiem personelu opisanego w protokole jako niezależni badacze, którzy nie są lekarzami (ang. <i>unblinded study personnel</i>)) nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych. Niezaślepieni badacze dostarczały personelowi ośrodka badawczego gotowe do użycia, identycznie zapakowane roztwory infuzyjne pembrolizumabu lub soli fizjologicznej do podania podczas zaplanowanych wizyt.* Zgłoszono, że tylko jeden uczestnik został przedwcześnie odślepieni (w populacji pMMR).	Badanie było monitorowane przez niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo. Uczestnik, badacz oraz personel lub delegaci sponsora zaangażowani w administrowanie interwencją lub ocenę kliniczną uczestników nie byli świadomi przydziału do grup terapeutycznych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.**	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
* Każdy ośrodek uczestniczący w badaniu NRG-GY018 musi mieć co najmniej dwie niezależne osoby, które zarządzają dostawami badanego czynnika. Jedna z nich odpowiada za wysyłki badanego czynnika do ośrodka, a druga jest odpowiedzialna za: nadzorowanie procesów zarządzania czynnikiem w ośrodku, otrzymywanie zaślepionego czynnika badawczego, zarządzanie specyficznym dla pacjenta DARF, przygotowywanie roztworów do infuzji i zwracanie zaślepionego czynnika badawczego; ** Dane zaczerpnięte z Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.							

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
NRG-GY018	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania NRG-GY018 kwalifikowano dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym, mierzalnym rakiem endometrium w stadium III lub IVA lub mierzalnym albo niemierzalnym rakiem endometrium w stadium IVB lub nawracającym rakiem endometrium (mierzalna choroba lub nie). Mierzalną chorobę oceniano zgodnie z RECIST 1.1 (aneks 7.9.2). Badanie NRG-GY018 było 2-etapowym badaniem rejestracyjnym. W trakcie 1. etapu rejestracji, należało ocenić za pomocą badania immunohistochemicznego status MMR każdej uczestniczki. Jeśli status MMR był pozytywny (wykazany pMMR lub dMMR), taka uczestniczka była kwalifikowana do 2. etapu rejestracji. Do badania kwalifikowano pacjentki z następującymi typami histopatologicznymi nowotworu: gruczolakorak endometrioidalny, gruczolakorak surowiczy, rak odróżnicowany/nieodróżnicowany, gruczolakorak jasnokomórkowy, rak mieszany nabłonkowy i gruczolakorak nieokreślony inaczej. Pacjentki, w celu kwalifikacji do badania, musiały mieć stopień sprawności 0, 1 lub 2 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności (ECOG, aneks 7.9.1). Kobiety mogły przejść wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, pod warunkiem, że została zakończona ≥ 12 miesięcy przed 2. etapem rejestracji. Wcześniejsza radioterapia miednicy, rozszerzonego pola miednicy, brachyterapia dopochwowa i/lub radioterapia paliatywna były dozwolone, ale musiały się zakończyć co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją w etapie 2. Do badania mogły być również włączane pacjentki, które wcześniej przeszły hormonoterapię, ale terapia musiała zakończyć się na co najmniej 3 tygodnie przed kwalifikacją do etapu 2.

Do badania NRG-GY018 nie kwalifikowano kobiet, które wcześniej przeszły chemioterapię w celu leczenia raka endometrium oraz które przeszły wcześniejsze leczenie przeciwciałem terapeutycznym anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 lub innymi podobnymi lekami. Pacjentki u których zdiagnozowano niedobór odporności lub które otrzymywały ogólnoustrojową terapię steroidową lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed 1. etapem rejestracji były wykluczane z badania. Do badania NRG-GY018 nie kwalifikowano również kobiet z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, która może nawrócić i która może wpływać na czynność ważnych narządów lub wymagać leczenia immunosupresyjnego, w tym ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Obejmowało to między innymi pacjentki z: chorobą neurologiczną o podłożu immunologicznym w wywiadzie, stwardnieniem rozsianym, neuropatią autoimmunologiczną (demyelinizacyjną), zespołem Guillaina-Barrégo, miastenią, a także układowymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak: choroby tkanki łącznej, twardzina skóry, nieswoiste zapalenie jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby. Pacjentki z toksyczną nekrolizą naskórka, zespołem Stevensa-Johnsona lub zespołem fosfolipidowym w wywiadzie również nie były kwalifikowane do badania ze względu na ryzyko nawrotu lub zaostrzenia choroby.

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
NRG-GY018	- wiek ≥ 18 lat; - mierzalny rak endometrium w stadium III lub IVA lub mierzalny albo niemierzalny rak endometrium w stadium IVB lub nawracający rak endometrium (mierzalna choroba lub nie);	- wcześniejsza chemioterapia w leczeniu raka endometrium; - wcześniejsze leczenie przeciwciałem terapeutycznym anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 lub innymi podobnymi lekami;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- przedstawienie raportu patologicznego opisuującego wyniki testów MMR IHC; - histopatologiczne potwierdzenie pierwotnego guza; - typ histopatologiczny nowotworu: gruczolakorak endometrioidalny, gruczolakorak surowiczy, rak odróżnicowany/nieodróżnicowany, gruczolakorak jasnokomórkowy, rak mieszany nabłonkowy, gruczolakorak nieokreślony inaczej; - u pacjentek z mierzalną chorobą zmiany zdefiniowane i monitorowane przez RECIST v1.1; - stan sprawności ECOG: 0, 1 lub 2; - wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca (np. paklitaksel/karboplatyna samodzielnie lub jako składnik jednoczesnej chemioterapii i radioterapii (z cisplatyną lub bez)) była dozwolona pod warunkiem, że została zakończona ≥ 12 miesięcy przed 2. etapem rejestracji; - wcześniejsza radioterapia mogła obejmować radioterapię miednicy, radioterapię rozszerzonego pola miednicy, brachyterapię dopochwową i/lub radioterapię paliatywną. Cała radioterapia musiała zostać zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją w etapie 2.; - wcześniejsza hormonoterapia była dozwolona, ale terapia musiała zakończyć się na co najmniej 3 tygodnie przed rejestracją w etapie 2.; - odpowiednia funkcja hematologiczna zdefiniowana w następujący sposób: płytki krwi $\geq 100\,000/\text{mc}$, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1\,500/\text{mcl}$; - odpowiednia czynność nerek zdefiniowana w następujący sposób: kreatynina $\leq 1,5 \times$ instytucjonalna/laboratoryjna górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN); - odpowiednia czynność wątroby zdefiniowana w następujący sposób: całkowity poziom bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times$ ULN (pacjentki z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których poziom bilirubiny $\leq 3 \times$ ULN mogły zostać włączone do badania); AST i ALT $\leq 3 \times$ ULN; - TSH w granicach normy. Jeśli TSH nie mieściło się w normalnym zakresie pomimo braku objawów dysfunkcji tarczycy, wymagany był prawidłowy poziom T4; - pacjentki zakażeni wirusem HIV poddawanie skutecznej terapii przeciwretrowirusowej z niewykrywalnym poziomem wirerii w ciągu 6 miesięcy od rejestracji w etapie 2. mogły wziąć udział w badaniu; - ujemny wynik testu ciążowego w moczu lub surowicy; - pacjentki z wcześniejszym lub współistniejącym nowotworem złośliwym, którego historia naturalna lub leczenie nie mogły wpływać na ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności badanego schematu były kwalifikowane do badania; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	- pacjentki z rozpoznaniem niedoboru odporności lub otrzymujące ogólnoustrojową sterydoterapię lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed rejestracją w etapie 2. (wyjątek: pacjentki, które otrzymały sterydy jako premedykację kontrastową do tomografii komputerowej; dozwolone było stosowanie wziewnych lub miejscowych kortykosteroidów; dozwolone było stosowanie mineralokortykoidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub niewydolnością kory nadnerczy; stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów mogło zostać zatwierdzone po konsultacji z przewodniczącym badania); - pacjentki z leczonymi przerzutami do mózgu u których badanie obrazowe po leczeniu ukierunkowanym na OUN wykazały progresję choroby; - pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną lub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, która może nawrócić, która może wpływać na funkcje ważnych narządów lub wymagać leczenia immunosupresyjnego, w tym ogólnoustrojowych kortykosteroidów; - pacjentki z historią (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało stosowania sterydów lub z obecnym zapaleniem płuc; - niekontrolowane choroby współistniejące; - rozpoznana klinicznie istotna choroba wątroby, w tym aktywne wirusowe, alkoholowe lub inne zapalenie wątroby oraz marskość wątroby; - ciąża lub karmienie piersią.

4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania NRG-GY018 stanowiły dorosłe pacjentki, które na podstawie wyniku badania immunohistochemicznego dotyczącego statusu MMR, były przydzielone do kohorty dMMR lub pMMR. W kohorcie dMMR mediana wieku pacjentek w grupie pembrolizumabu wynosiła 67 lat, a w grupie placebo 66 lat. Z kolei w kohorcie pMMR, mediana wieku pacjentek w grupie pembrolizumabu wynosiła 66 lat, a w grupie placebo 65 lat. W obu kohortach większość pacjentek była przedstawicielkami rasy białej (kohorta dMMR: grupa pembrolizumabu 82,1%, grupa placebo 76,1%; kohorta pMMR: grupa pembrolizumabu 72,4%, grupa placebo: 71,9%).

Spośród 225 pacjentek z kohorty dMMR, 13 (5,8%) z nich miało wcześniejszą chemioterapię adjuwantową, z kolei spośród 588 pacjentek z kohorty pMMR, chemioterapię adjuwantową przeszło 149 (25,3%) uczestniczek. Operację w kohorcie dMMR przeszły 203 (90,2%) uczestniczki, a w kohorcie pMMR – 506 (86,1%). W kohorcie dMMR wśród pacjentek zakwalifikowanych do badania najczęściej obserwowano raka endometrium o stopniu G2 – 93 (41,3%), z kolei w kohorcie pMMR najczęściej odnotowywano surowiczego raka (150 – 25,5% pacjentek) oraz raka endometrium o stopniu G2 (109 – 18,5% pacjentek).

Do badania włączono 1 064 pacjentki, z czego 816 z nich pozostało w badaniu. Spośród 816 pacjentek, 225 z nich zostało przydzielone do kohorty dMMR i poddano je randomizacji. Z kolei do kohorty pMMR włączono 591 pacjentek i następnie poddano je randomizacji. Autorzy publikacji Eskander 2023 podali, że w trakcie trwania pierwotnej analizy, pembrolizumab lub placebo nadal podawano 39,6% pacjentkom z kohorty dMMR i 41,8% pacjentkom z kohorty pMMR. Z kolei podawanie pembrolizumabu lub placebo przerwano u 57% pacjentek biorących udział w badaniu, głównie z powodu progresji choroby. Warto wspomnieć, że w publikacji Eskander 2023 przedstawiono pierwotną analizę skuteczności dla badania NRG-GY018, a badanie wciąż trwa i oczekiwana jest finalna analiza. Z Eskander 2025 wynika, że bezpieczeństwo oraz skuteczność są nadal monitorowane wśród 79 pacjentek z kohorty dMMR oraz 229 z kohorty pMMR. W Eskander 2025 przedstawiono liczbę pacjentów z kohorty dMMR i pMMR, którzy na dzień odcięcia danych (kohorta dMMR: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR: 06.12.2022 r.) nie ukończyli badania oraz przyczyny przerwania leczenia. W Eskander 2025 przedstawiono również wyniki z nieplanowanej analizy opisowej (analiza *ad hoc*), w tym odsetek pacjentów, którzy dzień odcięcia danych (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) nie ukończyli badania wraz z przyczynami przerwania leczenia.

Porównanie charakterystyki pacjentek włączonych do badania NRG-GY018 przedstawiono w Tab. 10. Odsetek pacjentek, które przerwały leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12.

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania (w zależności od kohorty) (Eskander 2023)⁵.

Charakterystyka	Kohorta dMMR			Kohorta pMMR		
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=112)	Placebo + chemioterapia (N=113)	Łącznie (N=225)	Pembrolizumab + chemioterapia (N=293)	Placebo + chemioterapia (N=295)	Łącznie (N=588)
Demografia						
<i>Wiek (zakres)</i>						
Mediana	67 (38-81)	66 (37-85)	66 (37-85)	66 (31-93)	65 (29-90)	65,5 (29-93)
<i>Rasa lub grupa etniczna, n (%)[*]</i>						
Biała	92 (82,1)	86 (76,1)	178 (79,1)	212 (72,4)	212 (71,9)	424 (72,1)
Czarna	11 (9,8)	9 (8,0)	20 (8,9)	45 (15,4)	51 (17,3)	96 (16,3)
Azjatycka	3 (2,7)	4 (3,5)	7 (3,1)	17 (5,8)	14 (4,7)	31 (5,3)
Mieszkańcy Alaski lub Indianie	0 (0,0)	2 (1,8)	2 (0,9)	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Mieszkańcy Hawaï lub innych wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	3 (1,0)	4 (0,7)
Nieznana	3 (2,7)	9 (8,0)	12 (5,3)	8 (2,7)	7 (2,4)	15 (2,6)
Nie podana	3 (2,7)	3 (2,7)	6 (2,7)	7 (2,4)	5 (1,7)	12 (2,0)
Wielorasowa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
<i>Hiszpanie - grupa etniczna, n (%)[*]</i>						
Nie	106 (94,6)	99 (87,6)	205 (91,1)	263 (89,8)	273 (92,5)	536 (91,2)
Tak	5 (4,5)	6 (5,3)	11 (4,9)	21 (7,2)	16 (5,4)	37 (6,3)
Nieznana	1 (0,9)	4 (3,5)	5 (2,2)	4 (1,4)	3 (1,0)	7 (1,2)
Nie podana	0 (0,0)	4 (3,5)	4 (1,8)	5 (1,7)	3 (1,0)	8 (1,4)
Historia medyczna						
<i>Stan sprawności ECOG, n (%)^{**}</i>						
0	72 (64,3)	73 (64,6)	145 (64,4)	196 (66,9)	198 (67,1)	394 (67,0)
1	39 (34,8)	35 (31,0)	74 (32,9)	88 (30,0)	88 (29,8)	176 (29,9)
2	1 (0,9)	5 (4,4)	6 (2,7)	9 (3,1)	9 (3,1)	18 (3,1)
<i>Histologia, n (%)</i>						
Gruzołakorak, NOS ^{***}	12 (10,7)	14 (12,4)	26 (11,6)	24 (8,2)	33 (11,2)	57 (9,7)

Charakterystyka	Kohorta dMMR			Kohorta pMMR		
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=112)	Placebo + chemioterapia (N=113)	Łącznie (N=225)	Pembrolizumab + chemioterapia (N=293)	Placebo + chemioterapia (N=295)	Łącznie (N=588)
Jasnokomórkowy	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)	17 (5,8)	20 (6,8)	37 (6,3)
Zróżnicowany lub niezróżnicowany	4 (3,6)	4 (3,5)	8 (3,6)	7 (2,4)	6 (2,0)	12 (2,2)
Endometrioidalny						
G1	21 (18,8)	35 (31,0)	56 (24,9)	54 (18,4)	46 (15,6)	100 (17,0)
G2	52 (46,4)	41 (36,3)	93 (41,3)	51 (17,4)	58 (19,7)	109 (18,5)
G3	15 (13,4)	16 (14,2)	31 (13,8)	53 (18,1)	42 (14,2)	95 (16,2)
Mieszany nabłonkowy	3 (2,7)	2 (1,8)	5 (2,2)	6 (2,0)	11 (3,7)	17 (2,9)
Surowiczy	4 (3,6)	1 (0,9)	5 (2,2)	78 (26,6)	72 (24,4)	150 (25,5)
W oczekiwaniu na wynik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	7 (2,4)	10 (1,7)
Poprzednie terapie						
Chemioterapia, n (%)						
Tak	5 (4,5)	8 (7,1)	13 (5,8)	72 (24,6)	77 (26,1)	149 (25,3)
Nie	107 (95,5)	105 (92,9)	212 (94,2)	221 (75,4)	218 (73,9)	439 (74,7)
Radioterapia, n (%)						
Tak	41 (36,6)	55 (48,7)	96 (42,7)	114 (38,9)	119 (40,3)	233 (39,6)
Nie	71 (63,4)	58 (51,3)	129 (57,3)	179 (61,1)	176 (59,7)	355 (60,4)
Operacja, n (%)						
Tak	98 (87,5)	105 (92,9)	203 (90,2)	261 (89,1)	245 (83,1)	506 (86,1)
Nie	14 (12,5)	8 (7,1)	22 (9,8)	29 (9,9)	46 (15,6)	75 (12,8)
Brakujące dane	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,0)	4 (1,4)	7 (1,2)
dMMR - upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair-deficient</i>), ECOG - skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group, NOS - nieokreślony inaczej (ang. <i>not otherwise specified</i>), pMMR - prawidłowo funkcjonujący systemem naprawy niesparowanych nukleotydów (ang. <i>mismatch repair-proficient</i>) § Pacjenci, którzy zostali przydzieleni do otrzymywania pembrolizumabu lub placebo, otrzymywali również terapię skojarzoną paklitaksem i karboplatiną. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń; * rasa i grupa etniczna zostały zgłoszone przez pacjentów; ** wartości stopnia sprawności według skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność; *** kategoria „nieokreślone inaczej” (NOS) obejmowała gruczolakoraka endometrioidalnego, stopień nieokreślony. Data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r.						

Tab. 11. Odsetek pacjentek, które nie ukończyły leczenia w badaniu klinicznym zakwalifikowanym do analizy (w zależności od kohorty) (data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r.) (Eskander 2025).

Parametr	Kohorta dMMR			Kohorta pMMR		
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=110)	Placebo + chemioterapia (N=112)	Łącznie (N=222)	Pembrolizumab + chemioterapia (N=294)	Placebo + chemioterapia (N=294)	Łącznie (N=588)
Przerwanie leczenia, n (%)	47 (42,7)	77 (68,8)	124 (55,9)	145 (49,3)	169 (57,5)	314 (53,4)
<i>Przyczyna przerwania leczenia, n (%)</i>						
Progresja choroby	18 (38,3)	48 (62,3)	66 (53,2)	80 (55,2)	99 (58,6)	179 (57,0)
Zdarzenie niepożądane	17 (36,2)	6 (7,8)	23 (18,6)	36 (24,8)	17 (10,1)	53 (16,9)
Wycofanie zgody	6 (12,8)	4 (5,2)	10 (8,1)	11 (7,6)	11 (6,5)	22 (7,0)
Śmierć	1 (2,1)	2 (2,6)	3 (2,4)	6 (4,1)	2 (1,2)	8 (2,5)
Inne	5 (10,6)	17 (22,1)	22 (17,7)	12 (8,3)	40 (23,7)	52 (16,6)

Tab. 12. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy (w zależności od kohorty) (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).

Parametr	Kohorta dMMR			Kohorta pMMR		
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=110)	Placebo + chemioterapia (N=112)	Łącznie (N=222)	Pembrolizumab + chemioterapia (N=298)	Placebo + chemioterapia (N=299)	Ogółem + chemioterapia (N=597)
Przerwanie leczenia, n (%)	56 (50,9)	104 (92,9)	160 (72,1)	215 (72,1)	275 (92,0)	490 (82,1)
<i>Przyczyna przerwania leczenia, n (%)</i>						
Progresja choroby	23 (41,1)	53 (51,0)	76 (47,5)	124 (57,7)	115 (41,8)	239 (48,8)
Zdarzenie niepożądane	21 (37,5)	6 (5,8)	27 (16,9)	50 (23,3)	22 (8,0)	72 (14,7)
Wycofanie zgody	6 (10,7)	4 (3,8)	10 (6,3)	13 (6,0)	12 (4,4)	25 (5,1)
Śmierć	1 (1,8)	2 (1,9)	3 (1,9)	9 (4,2)	2 (0,7)	11 (2,2)
Inne	5 (8,9)	39 (37,5)	44 (27,5)	19 (8,8)	124 (45,1)	143 (29,2)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Zestawienie punktów końcowych ocenianych w badaniu NRG-GY018 przedstawiono w Tab. 13.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu NRG-GY018 było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 zarówno w populacji kobiet z dMMR jak i w populacji z pMMR. Przeżycie wolne od progresji zostało zdefiniowane jako czas od włączenia pacjentki do badania do momentu wystąpienia progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, lub daty ostatniego kontaktu, jeśli nie wystąpiła progresja ani zgon.

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: bezpieczeństwo, przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *quality of life*, QoL). Jakość życia oceniano za pomocą zwalidowanych i czułych instrumentów, w tym *Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial* (FACT-En-TOI), skróconego formularza podskali neurotoksyczności FACT-GOG, skróconego formularza *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS)-Fatigue, skróconego formularza PROMIS-Physical Function oraz jednoelementowej ankiety mierzącej poziom niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej. Ocenę jakości życia przeprowadzono tylko w kohorcie pMMR.

Skala *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) została opracowana w celu oceny jakości życia u pacjentów poddawanych leczeniu onkologicznemu. Pytania do tego narzędzia zostały wygenerowane na podstawie częściowo ustrukturyzowanych wywiadów z pacjentami chorymi na raka i specjalistami onkologicznymi. Początkowa pula pytań została zredukowana w oparciu o dane uzyskane w trakcie analizy pacjentów otrzymujących chemioterapię. Powstałe 38 pytań stanowiło wersję 1. kwestionariusza FACT-General (FACT-G). Dziesięć pytań zostało odrzuconych ze względu na słabe dopasowanie, co pozostawiło łącznie 28 pytań składających się na wersję 2 FACT-G. Dwadzieścia osiem pytań w tej wersji jest ocenianych za pomocą 5-stopniowej skali (0 = wcale, 1 = trochę, 2 = nieco, 3 = całkiem sporo, 4 = bardzo) (Cella 1993). Obecnie dostępna jest 4 wersja FACT-G i jest to 27-punktowa kompilacja ogólnych pytań podzielonych na cztery główne domeny QoL: dobre samopoczucie fizyczne, dobre samopoczucie społeczne/rodzinne, dobre samopoczucie emocjonalne i dobre samopoczucie funkcjonalne. Jest on uważany za odpowiedni do stosowania u pacjentów z jakąkolwiek formą raka, a także był stosowany i walidowany w innych chorobach przewlekłych (np. HIV/AIDS i stwardnienie rozsiane) oraz w populacji ogólnej (przy użyciu nieco zmodyfikowanej wersji) (Webster 2003).

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy - Endometrial* (FACT-En) został stworzony z myślą o populacji dorosłych kobiet z rakiem trzonu macicy. Zawiera on 43 pytania oceniane w 5-punktowej skali. Wśród ocenianych domen można wyróżnić: dobre samopoczucie fizyczne, dobre samopoczucie społeczne/rodzinne, dobre samopoczucie emocjonalne, dobre samopoczucie funkcjonalne oraz podskala raka endometrium. Czas potrzebny na wypełnienie kwestionariusza to 10-15 min (FACIT 2024). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.9.3. Zakres punktacji skali wynosi od 0 do 172 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Kim 2024b). Nie odnaleziono opublikowanych wartości granicznych istotności klinicznej (MID, minimum important difference).

Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity* (FACT/GOG-NTX) zapewnia ukierunkowaną ocenę objawów neuropatii obwodowej, w tym problemów czuciowych, ruchowych i słuchowych oraz wrażliwości na zimno.

Wykazano, że narzędzie to jest rzetelne i posiada spójność wewnętrzną, trafność treściową i trafność współbieżną z wrażliwością na zmiany w czasie wśród różnych analiz pacjentów z rakiem, którzy byli poddawani chemioterapii. Właściwości psychometryczne 13-elementowego FACT/GOG-NTX zostały ustalone na dużej próbie uczestników badania klinicznego, którzy otrzymali schemat terapii oparty na oksaliplatynie w leczeniu operacyjnego raka jelita grubego. Podskala FACT/GOG-NTX daje pojedynczy zbiorczy wynik, co upraszcza jej wykorzystanie jako punktu końcowego badania klinicznego. Poszczególne pozycje mogą być analizowane w warunkach klinicznych w celu identyfikacji klinicznie istotnych objawów. Czwarta wersja kwestionariusza składa się z 38 pytań, które oceniane są w 5-punktowej skali. Wśród ocenianych domen można wyróżnić: dobre samopoczucie fizyczne, dobre samopoczucie społeczne/rodzinne, dobre samopoczucie emocjonalne, dobre samopoczucie funkcjonalne oraz podskala neurotoksyczności. Czas potrzebny na wypełnienie kwestionariusza to 10-15 min (FACIT 2024a). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.9.4.

Zawarte w kwestionariuszu PROMIS-Fatigue pytania oceniają zakres zgłaszanych przez pacjenta objawów, od łagodnego subiektywnego uczucia zmęczenia do przytłaczającego, wyniszczającego i utrzymującego się poczucia wyczerpania, które prawdopodobnie zmniejsza zdolność do wykonywania codziennych czynności i normalnego funkcjonowania w rolach rodzinnych lub społecznych. Zmęczenie dzieli się na doświadczenie zmęczenia (częstotliwość, czas trwania i intensywność) oraz wpływ zmęczenia na aktywność fizyczną, umysłową i społeczną. Krótkie formularze zmęczenia są uniwersalne i wszystkie oceniają zmęczenie w ciągu ostatnich 7 dni (PROMIS 2023). Kopię skróconej wersji kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.9.5.

Kwestionariusz PROMIS-Physical Function mierzy zgłaszaną przez pacjenta możliwość wykonywania aktywności fizycznej niż faktyczne jej wykonywanie. Obejmuje to funkcjonowanie kończyn górnych (zręczność), kończyn dolnych (chodzenie lub mobilność) i obszarów centralnych (szyja, plecy), a także instrumentalne czynności codziennego życia, takie jak wykonywanie różnego typu obowiązków. Pojedynczy wynik sprawności fizycznej uzyskuje się na podstawie krótkiego formularza. Każdy instrument oceny funkcjonowania fizycznego jest odpowiedni dla ogólnej populacji osób dorosłych i osób dorosłych z przewlekłymi schorzeniami. Formularze są uniwersalne, a nie specyficzne dla danej choroby. Każdy formularz ocenia bieżące funkcjonowanie, a nie funkcjonowanie w określonym czasie. Kwestionariusz Physical Function jest dostępny dla dorosłych (w wieku 18+), dla dzieci (w wieku 8-17 lat) oraz dla rodziców jako pełnomocników swoich dzieci (młodzież w wieku 5-17 lat) (PROMIS 2020). Kopię skróconej wersji kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.9.6. Kwestionariusz został pozytywnie zwalidowany psychometrycznie (Sandal 2022).

Kolejnymi drugorzędowymi punktami, które nie zostały przedstawione w publikacji Eskander 2023 były: obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oceniana zgodnie z RECIST 1.1 u pacjentek z mierzalną chorobą, czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) oraz zgodność pomiędzy instytucjonalnymi testami IHC MMR i scentralizowanymi testami IHC MMR. DOR zdefiniowano jako czas od pierwszego udokumentowanego dowodu całkowitej odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Należy przypomnieć, że publikacja Eskander 2023 miała na celu przedstawienie wyników pierwotnej analizy skuteczności w obu kohortach. Wstępne wyniki dla powyżej wymienionych punktów końcowych omówiono w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.

[illegible]

Tab. 13. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy (Eskander 2023, Kevtruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
NRG-GY018	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) ocenione przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) w populacji kobiet z dMMR; - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) ocenione przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1) w populacji kobiet z pMMR.	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) ocenione w populacji dMMR i pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą FACT-En-TOI w populacji pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą (PROMIS)-Fatigue w populacji pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą (PROMIS)-Physical Function w populacji pMMR; - jakość życia oceniona za pomocą jednoelementowej ankiety mie-	- przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia (ang. <i>progression-free survival on next line therapy</i>, PFS2)

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Eksploracyjne punkty końcowe
		rzęcej poziom niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej w populacji pMMR - bezpieczeństwo ocenione w populacji dMMR i pMMR; - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR) oceniony przez badaczy zgodnie z RECIST (wersja 1.1); - czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>, DOR); - zgodność pomiędzy instytucjonalnymi testami IHC MMR i scentralizowanymi testami IHC MMR.	

4.3 Analiza skuteczności

4.3.1 Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem (porównanie bezpośrednie)

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawracającego raka endometrium, oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: NRG-GY018. Komparatorem w badaniu dla leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii było stosowanie placebo skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii. **Wyniki skuteczności przedstawiono dla ogólnej populacji z badania rejestracyjnego oraz dla obu kohort analizowanych niezależnie w badaniu NRG-GY018.**

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do stosowania wyłącznie chemioterapii w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem endometrium przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- jakość życia,
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi (DOR),
- [REDACTED]
- przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (PFS2),
- [REDACTED].

Poniższe wyniki dotyczą pierwotnej analizy skuteczności, w której mediana okresu obserwacji wyniosła 12 mies. dla kohorty dMMR (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) i 7,9 mies. dla kohorty pMMR (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.). Przedstawiono również wyniki z nieplanowanej analizy opisowej (analiza *ad hoc*), które zostały opisane w Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 [REDACTED] (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.).

4.3.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) zarówno w kohorcie dMMR, jak i kohorcie pMMR stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu NRG-GY018. Przeżycie wolne od progresji zostało zdefiniowane jako czas od włączenia pacjentki do badania do momentu wystąpienia progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, lub daty ostatniego kontaktu, jeśli nie wystąpiła progresja ani zgon.

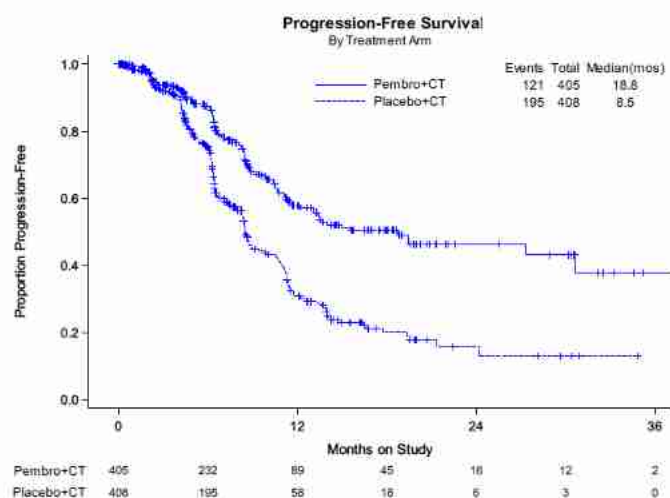
4.3.1.1.1 Populacja ogólna

W Tab. 14 przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Informacje dotyczące ilości zdarzeń progresji lub zgonów wśród pacjentów z badania rejestracyjnego zarejestrowanych w trakcie pierwotnej analizy skuteczności zostały zaczerpnięte z publikacji Eskander 2023.

Do czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności dla kohort dMMR (data odcięcia: 16.12.2022 r.) i pMMR (data odcięcia: 06.12.2022 r.) z badania NRG-GY018 progresję choroby lub zgon odnotowano łącznie u 121 (29,9%) pacjentek przyjmujących pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem. Z kolei w grupie placebo, progresję choroby lub zgon odnotowano łącznie u 195 (47,8%) pacjentek. Mediana przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,8 mies. (95%CI: b.d.) wśród pacjentek z grupy pembrolizumabu. Z kolei w grupie placebo, mediana PFS wyniosła 8,5 mies. (95%CI: b.d.) (Ryc. 2). Ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu nie zostało oszacowane.

The table content is completely redacted with black bars.

Ryc. 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w całej populacji badanej z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2023).



4.3.1.1.2 Kohorty dMMR i pMMR

W Tab. 15 przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w kohortach dMMR i pMMR (populacje ITT) z pierwotnej analizy skuteczności oraz z analizy opisowej.

Dla kohort dMMR i pMMR (daty odcięcia danych odpowiednio: 16.12.2022 r., 06.12.2022 r.) odnotowano progresję choroby lub zgon u 26 (23,2%) pacjentek z kohorty dMMR i 89 (30,4%) z kohorty pMMR. Z kolei w grupie placebo, progresję choroby lub zgon odnotowano u 59 (52,2%) kobiet z kohorty dMMR i 133 (45,1%) z kohorty pMMR. W kohorcie dMMR mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej nie została uzyskana (95%CI: 30,6; NR), a w grupie placebo mediana wyniosła 7,6 mies. (95%CI: 6,4; 9,9). Z kolei w kohorcie pMMR mediana PFS dla grupy badanej wyniosła 13,1 mies. (95%CI: 10,5; 18,8) i była wyższa niż w grupie placebo - 8,7 mies. (95%CI: 8,4; 10,7). W odniesieniu do analizowanych kohort z badania NRG-GY018, pembrolizumab skojarzony z chemioterapią istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu zarówno w kohorcie dMMR jak i pMMR, w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (kohorta dMMR: zmniejszenie ryzyka o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; $p<0,001$); kohorta pMMR: zmniejszenie ryzyka o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; $p<0,001$)). Wyniki porównania PFS w obu kohortach zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo przedstawiono w oraz na Ryc. 3 i Ryc. 4.

W badaniu NRG-GY018 krzywe PFS w obu kohortach rozdzieliły się na początku leczenia, z zachowaniem separacji w całym okresie oceny. Korzyść tę zaobserwowano w większości podgrup, w tym wśród pacjentek, które otrzymały wcześniej chemioterapię adjuwantową lub radioterapię oraz wśród pacjentek z mniej powszechnymi podtypami histologicznymi. Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby wg oceny badacza były zgodne w 12 z 13 analizowanych subpopulacji w kohorcie dMMR (Ryc. 5) i w 20 z 21 analizowanych subpopulacji w kohorcie pMMR (Ryc. 6). Według autorów Eskander 2023, wyniki skuteczności były niejednorodne w zależności od lokalizacji geograficznej. Zwrócili również uwagę na niewielką liczbę pacjentek w analizowanych subpopulacjach.

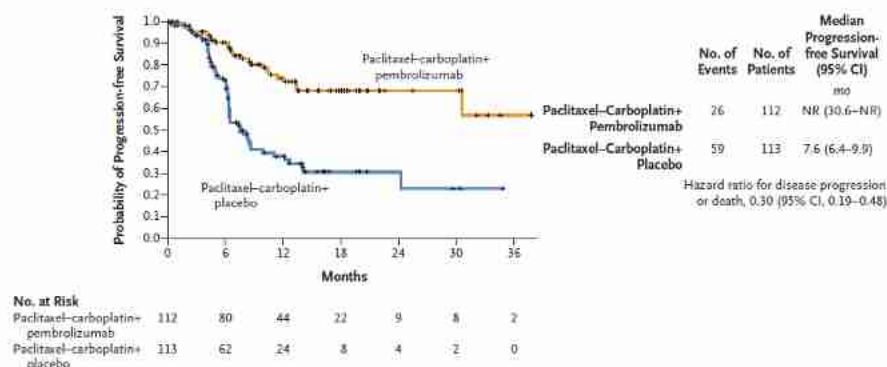
Przeprowadzona nieplanowana analiza opisowa (analiza *ad hoc*) (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) przedstawia uaktualnione dane dotyczące PFS. W kohorcie dMMR progresję choroby lub zgon odnotowano u 36 (32,7%) pacjentek z grupy pembrolizumabu, a w grupie kontrolnej - 70 (62,5%). Z kolei w kohorcie pMMR progresję choroby lub zgon odnotowano u 163 (54,7%) pacjentek z grupy pembrolizumabu, a w grupie kontrolnej - 187 (62,5%). Mediana PFS w kohorcie dMMR nie została uzyskana (95%CI: 30,7; NR), a w grupie placebo wyniosła 8,3 mies. (95%CI: 6,5; 12,7). Z kolei mediana PFS w kohorcie pMMR w grupie badanej wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 10,9; 15,1), a w grupie kontrolnej - 10,6 mies. (95%CI: 8,7; 11,3). Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu zarówno w kohorcie dMMR jak i pMMR, w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (kohorta dMMR: zmniejszenie ryzyka o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; $p<0,001$); kohorta pMMR: zmniejszenie ryzyka o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; $p=0,002$)) (Tab. 15).

Wyniki porównania PFS w obu kohortach zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo przedstawiono na Ryc. 7 i Ryc. 8.

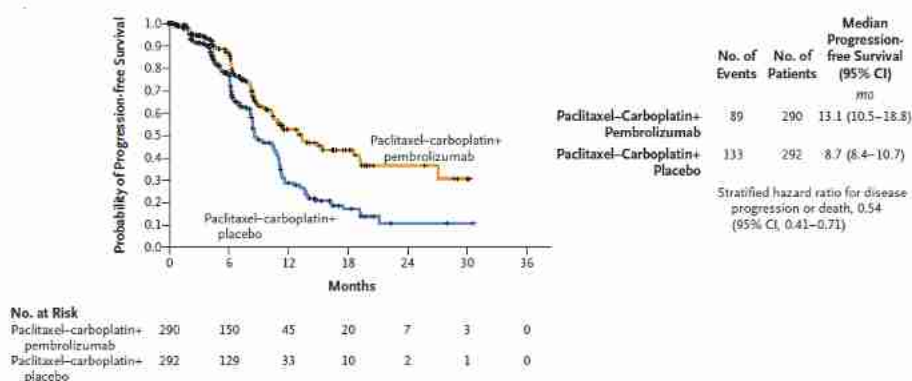
Tab. 15. Skuteczność leczenia PEM/ChTX w porównaniu do PLA/ChTX w kohortach dMMR i pMMR (populacje ITT): przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (Eskander 2023, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Parametr	NRG-GY018			
	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia
Data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r.				
Mediana obserwacji, m-ce (zakres)	12 (b.d.)		7,9 (b.d.)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	26/112 (23,2)	59/113 (52,2)	89/290 (30,7)	133/292 (45,5)
Mediana PFS (95% CI), m-ce*	NR (30,6; NR)	7,6 (6,4; 9,9)	13,1 (10,5; 18,8)	8,7 (8,4; 10,7)
HR (95% CI)* p-value**	0,30 (0,19; 0,48) p<0,001		0,54 (0,41; 0,71) p<0,001	
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.				
Mediana obserwacji, m-ce (zakres)	19,2 (0,6-47,4)		15,3 (0,5-45,6)	
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	36/110 (32,7)	70/112 (62,5)	163/298 (54,7)	187/299 (62,5)
Mediana PFS (95% CI), m-ce*	NR (30,7; NR)	8,3 (6,5; 12,7)	11,4 (10,9; 15,1)	10,6 (8,7; 11,3)
HR (95% CI)* p-value**	0,35 (0,23; 0,52) p<0,001		0,74 (0,60; 0,91) p=0,002	
b.d. - brak danych, NR - nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>), PEM/ChTX - pembrolizumab skojarzony z chemioterapią, PLA/ChTX - placebo skojarzone z chemioterapią; NR - nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>), PEM/ChTX - pembrolizumab skojarzony z chemioterapią, PLA/ChTX - placebo skojarzone z chemioterapią; * W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii; ** Jednostronna wartość p na podstawie testu log-rank stratyfikowanego według wcześniejszej chemioterapii.				

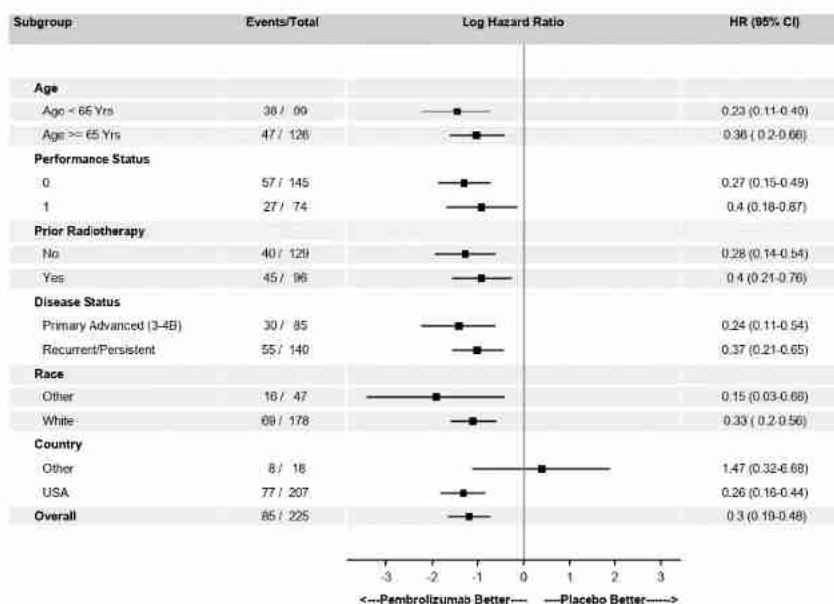
Ryc. 3. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2023).



Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2023).

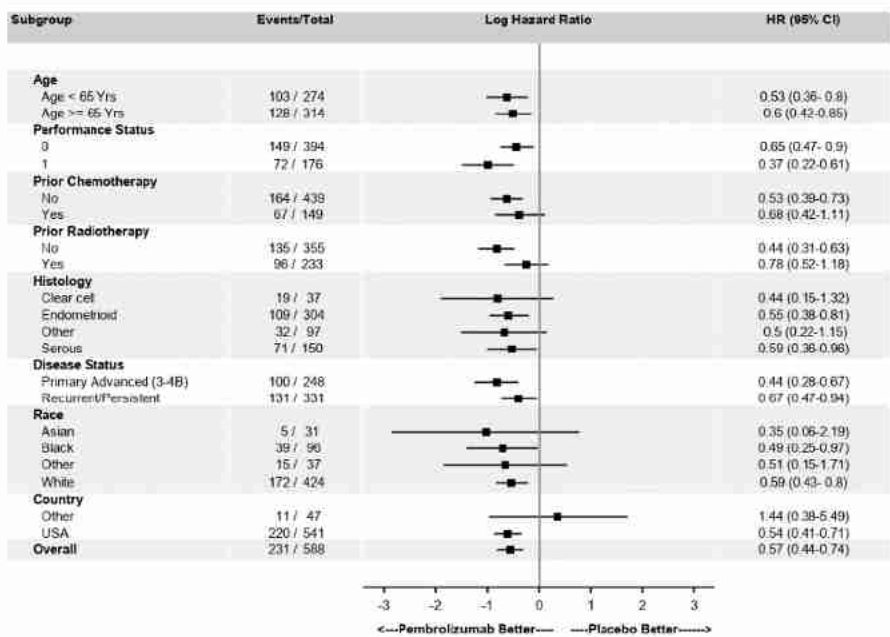


Ryc. 5. Analiza przeżycia wolnego od progresji w kluczowych podgrupach pacjentek z rakiem endometrium dMMR (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2023)*.



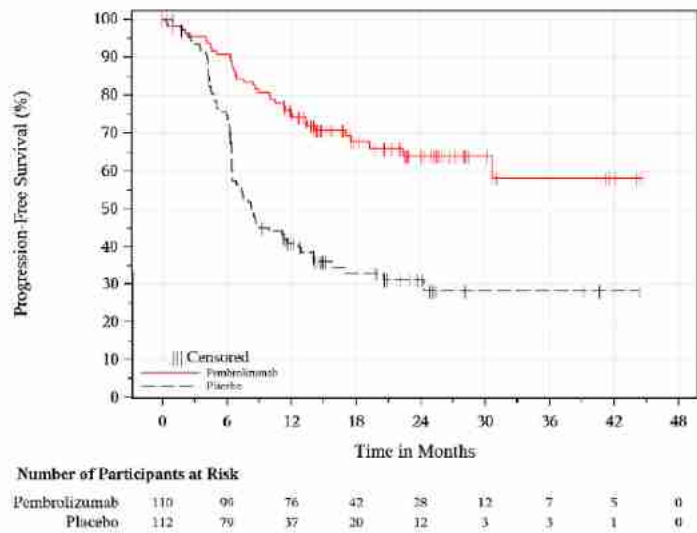
* Według autorów Eskander 2023 przedziały ufności nie powinny być wykorzystywane do odrzucania lub nieodrzućania hipotezy zerowej dotyczącej efektu leczenia. Podany przedział ufności dla „innych krajów” nie jest dokładny ze względu na małą liczbę pacjentów.

Ryc. 6. Analiza przeżycia wolnego od progresji w kluczowych podgrupach pacjentek z rakiem endometrium pMMR (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2023)*.

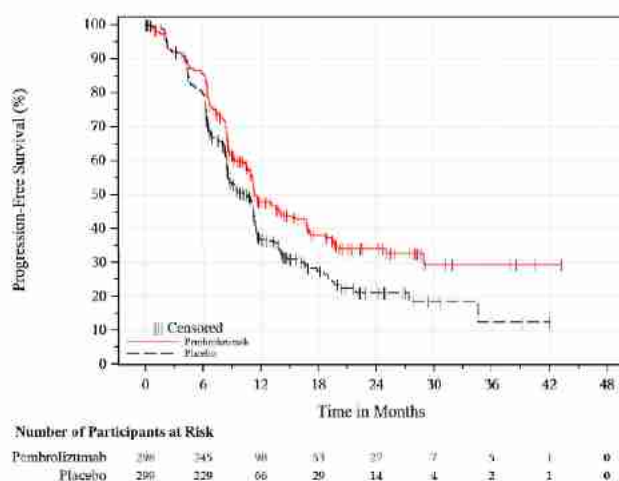


* Według autorów Eskander 2023 przedziały ufności nie powinny być wykorzystywane do odrzucania lub nieodrzućania hipotezy zero-wej dotyczącej efektu leczenia. Biorąc pod uwagę, że tylko 18 pacjentów miało stan sprawności ECOG równy 2, zostali oni wykluczeni z powyższej analizy. Wykluczono również dziewięciu pacjentów bez znanego statusu choroby.

Ryc. 7. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



Ryc. 8. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



4.3.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) było kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu NRG-GY018. Wyniki dla OS nie zostały omówione w publikacji Eskander 2023. Autorzy podali informację, że w trakcie tworzenia pierwotnej analizy skuteczności, pośrednia analiza OS była w planach. [REDACTED]

[REDACTED] W suplemencie do publikacji przedstawiono wstępne szacunki Kaplana-Meiera dotyczące celowości kontynuacji oceny przeżycia całkowitego w kohortach dMMR i pMMR. Z kolei z Eskander 2025 wiadomo, że dane dotyczące przeżycia na etapie tworzenia analizy pośredniej oraz analizy *ad hoc* były niedojrzałe. W trakcie analizy pośredniej w kohorcie pMMR liczba zdarzeń potrzebnych do wykonania finalnej analizy wynosiła około 27,2% (99 z 364 zdarzeń). Z kolei w przypadku populacji dMMR liczba zdarzeń potrzebnych do wykonania finalnej analizy wynosiła około 18,0% (27 ze 150 zdarzeń). Podczas trwania analizy *ad hoc*, w kohorcie pMMR liczba zdarzeń potrzebnych do wykonania finalnej analizy wynosiła 46,4% (169 z 364 zdarzeń). Z kolei w przypadku populacji dMMR liczba zdarzeń potrzebnych do wykonania finalnej analizy wynosiła około 29,3% (44 ze 150 zdarzeń).

4.3.1.2.1 Populacja ogólna

W [REDACTED] przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego (OS) w populacji ogólnej zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Dane z pierwotnej analizy skuteczności dla populacji ogólnej nie zostały opisane w publikacji Eskander 2023, Eskander 2025 ani w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parametr	NRG-GY018	
	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.		

4.3.1.2.2 Kohorty dMMR i pMMR

W momencie odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności (kohorta dMMR: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR: 06.12.2022 r.), leczenie pembrolizumabem i chemioterapią wykazało kierunkowo korzystną poprawę OS w porównaniu z placebo i chemioterapią zarówno w populacji pMMR, jak i dMMR. W kohorcie dMMR zaobserwowano 10 (9,1%) zgonów w grupie badanej, a w grupie kontrolnej – 17 (15,2%). Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią zmniejszał ryzyko zgonu w kohorcie dMMR o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,25; 1,19). Z kolei w kohorcie pMMR odnotowano 45 (15,3%) zgonów w grupie badanej i 54 (18,4%) w grupie kontrolnej. Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią zmniejszał ryzyko zgonu w kohorcie pMMR o 21% (HR=0,79; 95%CI: 0,53; 1,17) (Tab. 17). Wyniki nie osiągnęły poziomu znamienności statystycznej. Wyniki porównania OS w obu kohortach zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo przedstawiono również na Ryc. 9 i Ryc. 10.

W analizie *ad hoc* (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) leczenie pembrolizumabem i chemioterapią wykazało również kierunkowo korzystną poprawę OS w porównaniu z placebo i chemioterapią w obu kohortach. W kohorcie dMMR do dnia odcięcia danych zaobserwowano 17 (15,5%) zgonów w grupie pembrolizumabu i 27 (24,1%) w grupie placebo. W związku z tym, w czasie analizy *ad hoc* wystąpiło odpowiednio o 7 i 10 więcej zgonów w porównaniu z analizą pośrednią. Z kolei w kohorcie pMMR odnotowano 77 (25,8%) zgonów w grupie pembrolizumabu i 92 (30,8%) w grupie placebo. Oznacza to, że w czasie analizy *ad hoc* wystąpiło odpowiednio o 32 i 38 więcej zgonów w porównaniu z analizą pośrednią. Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią zmniejszał ryzyko zgonu zarówno w kohorcie dMMR jak i pMMR, w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (kohorta dMMR: zmniejszenie ryzyka o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,31; 1,04; p=0,032); kohorta pMMR: zmniejszenie ryzyka o 20% (HR=0,80; 95%CI: 0,59; 1,08; p=0,068) (Tab. 17). Wyniki porównania OS w obu kohortach zarówno w grupie pembrolizumabu jak i placebo przedstawiono na Ryc. 11 i Ryc. 12.

Wśród osób, które przerwały leczenie, mniej pacjentek w grupie pembrolizumabu w porównaniu z placebo otrzymało kolejne leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1 w kohortach pMMR (odpowiednio: 47 (21,9%) pacjentek z grupy pembrolizumabu vs. 118 (42,9%) pacjentek z grupy placebo) i dMMR (odpowiednio: 10 (17,9%) pacjentek z grupy pembrolizumabu vs. 53 (51,0%) pacjentki z grupy placebo). Wyniki analizy wrażliwości wykazały niższy HR dla OS w kohorcie pMMR (HR=0,70; 95%CI: 0,50; 0,98) po uwzględnieniu stosowania immunoterapii w kolejnej linii po progresji choroby, w porównaniu do wcześniej podanego wyniku HR dla OS w kohorcie pMMR (HR=0,80; 95%CI: 0,59; 1,08; p=0,068) (Ryc. 13). Ze względu na niewielką liczbę zgonów w kohorcie dMMR z lub bez stosowania immunoterapii w kolejnej linii leczenia, model OS i próby bootstrapowe nie były stabilne podczas pierwszego etapu parametrycznego modelu przeżycia. W związku z tym, że model przeżycia w trakcie pierwszego etapu był niestabilny, wynik modelu dwuetapowego dla analizowanej kohorty dMMR nie został przedstawiony.

Należy wspomnieć, że Komitet Monitorujący Dane zalecił odśledzenie sponsora, badaczy i pacjentek na przydział do danej grupy leczenia. Konsekwencją tego była rezygnacja z placebo części pacjentek z grupy kontrolnej i otrzymanie przez nie immunoterapii po zakończeniu badania. Ze względu na prowadzenie badania NRG-GY018 w regionach, w których istnieje powszechny dostęp do immunoterapii, zgodnie z oczekiwaniami część pacjentek (N=228 (35,1%)) otrzymała immunoterapię w kolejnej linii leczenia po progresji, zwłaszcza w grupie kontrolnej (kohorta pMMR: 118 (42,9%); kohorta dMMR: 53 (51,0%)). W związku z powyższym trudno uzyskać istotne statystycznie wyniki w odniesieniu do analizy OS. Niemniej jednak

analiza wrażliwości uwzględniająca tę rozbieżność nadal sugerowała korzystny wpływ na OS po dodaniu pembrolizumabu do chemioterapii. Pacjentki są nadal obserwowane w badaniu. Zaktualizowane wyniki OS, które były niedojrzałe zarówno w czasie analizy pośredniej, jak i analizy *ad hoc*, zostaną przedstawione w ramach kolejnych publikacji.

Bardziej dojrzała, niezaplanowana analiza opisowa została przeprowadzona na podstawie daty odcięcia danych: 18 sierpnia 2023 roku (tj. po 9 miesiącach dodatkowej obserwacji od analizy pośredniej). Do czasu odcięcia danych w zaktualizowanej analizie, prawie wszyscy uczestnicy badania (99,2%) - z wyjątkiem 3 osób (0,8%) w grupie placebo z chemioterapią - zakończyli leczenie w ramach badania, a niektórzy z uczestników otrzymali następnie immunoterapię (IO) włączoną do schematu leczenia.

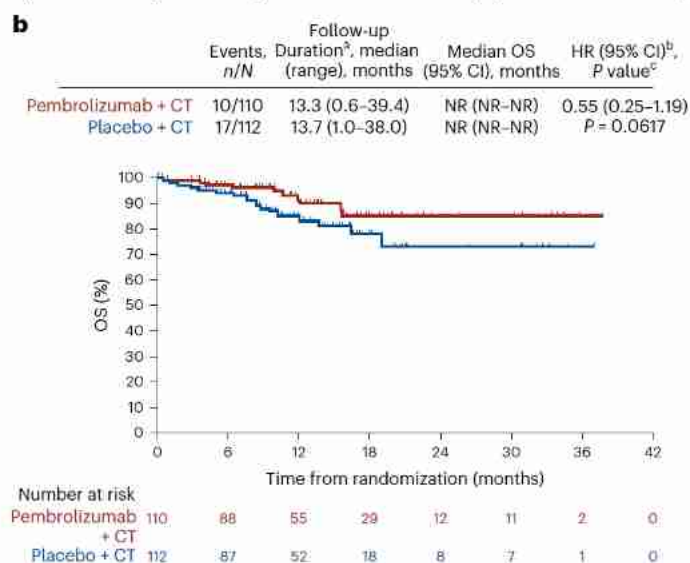
Ponieważ ta zaktualizowana analiza została przeprowadzona po odświeżeniu i po późniejszym rozpoczęciu leczenia IO po zakończeniu terapii w grupie kontrolnej, mogło to wprowadzić stronniczość w oszacowaniu współczynnika ryzyka na korzyść grupy placebo z chemioterapią. Działo się tak zwłaszcza dlatego, że uczestnicy zakończyli leczenie przed oceną progresji choroby przez badacza i/lub nie przestrzegano protokołowego harmonogramu ocen. Ogranicza to ogólną interpretowalność zaktualizowanej analizy.

Po tej zaktualizowanej analizie, planowane wcześniej końcowe analizy PFS i OS nie będą przeprowadzane przez podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu. Przyznano, że końcowa analiza byłaby trudna do interpretacji i dostarczałaby mało informacji ze względu na fakt, że odświeżenie miało miejsce po analizie pośredniej.

Tab. 17. Skuteczność leczenia PEM/ChTX w porównaniu do PLA/ChTX w kohortach dMMR i pMMR (populacje ITT): przeżycie całkowite (OS) (Eskander 2025).

Parametr	NRG-GY018			
	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	Pembrolizumab + chemio- terapia	Placebo + chemioterapia	Pembrolizumab + che- mioterpia	Placebo + chemioterapia
Data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r.				
Mediana obserwacji, m-ce (zakres)	13,3 (0,6-39,4)	13,7 (1,0-38,0)	8,8 (0,1-37,0)	8,4 (0,1-37,2)
Zgony, n/N (%)	10/110 (9,1)	17/112 (15,2)	45/294 (15,3)	54/294 (18,4)
Mediana OS (95% CI), m-ce*	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)	28,0 (21,4; NR)	27,4 (19,5; NR)
HR (95% CI)* p-value**	0,55 (0,25; 1,19) p=0,0617		0,79 (0,53; 1,17) p=0,1157	
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.				
Mediana obserwacji, m-ce (zakres)	19,3 (0,6-47,4)	19,0 (1,0-44,8)	15,7 (0,5-45,4)	15,0 (0,9-45,6)
Zgony, n/N (%)	17/110 (15,5)	27/112 (24,1)	77/298 (25,8)	92/299 (30,8)
Mediana OS (95% CI), m-ce*	NR (NR; NR)	42,7 (42,7; NR)	28,9 (26,8; NR)	28,7 (24,0; 34,6)
HR (95% CI)* p-value**	0,57 (0,31; 1,04) p=0,032		0,80 (0,59; 1,08) p=0,068 0,70 (0,50; 0,98)*** b=b.d.	
b.d. - brak danych, NR - nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>), PEM/ChTX - pembrolizumab skojarzony z chemioterapią, PLA/ChTX - placebo skojarzone z chemioterapią; * W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii; ** Jednostronna wartość p na podstawie testu log-rank stratyfikowanego według wcześniejszej chemioterapii; *** Wynik otrzymany po wykonaniu analizy wrażliwości po uwzględnieniu stosowania immunoterapii w kolejnej linii po progresji choroby.				

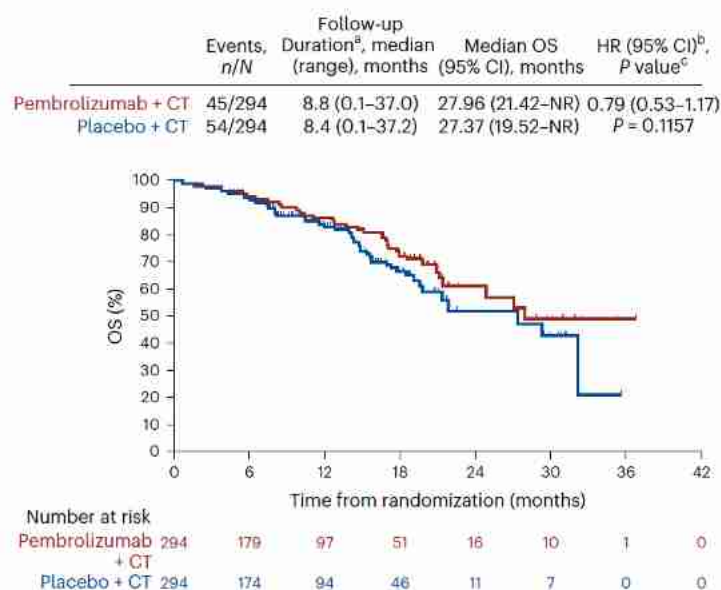
Ryc. 9. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2025).



^a Czas trwania obserwacji to czas od randomizacji do daty zgonu lub daty odcięcia bazy danych, jeśli uczestnik nadal żyje.

^b W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii ^c Jednostronna wartość p oparta na teście log-rank stratyfikowanym według wcześniejszej chemioterapii.

Ryc. 10. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2025).

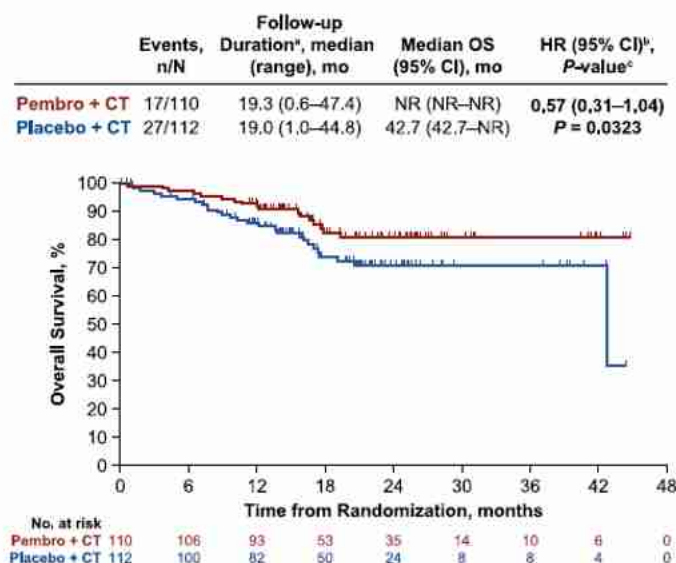


^a Czas trwania obserwacji to czas od randomizacji do daty zgonu lub daty odcięcia bazy danych, jeśli uczestnik nadal żyje.

^b W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii.

^c Jednostronna wartość p oparta na teście log-rank stratyfikowanym według wcześniejszej chemioterapii.

Ryc. 11. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).

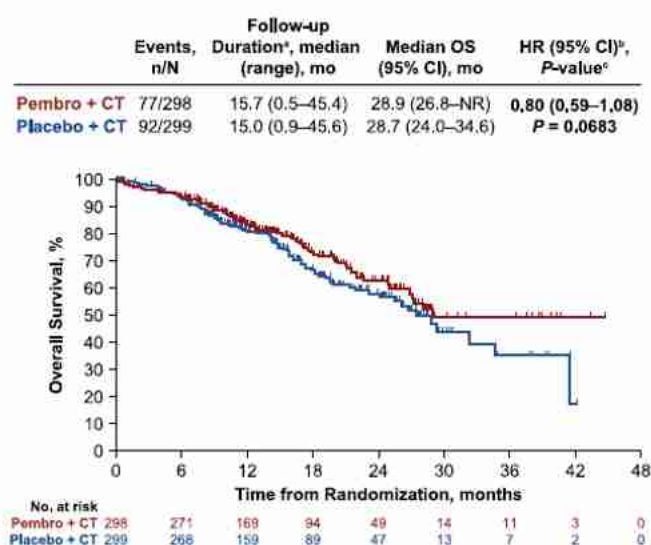


^a Czas trwania obserwacji to czas od randomizacji do daty zgonu lub daty odcięcia bazy danych, jeśli uczestnik nadal żyje.

^b W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii.

^c Jednostronna wartość p oparta na teście log-rank stratyfikowanym według wcześniejszej chemioterapii.

Ryc. 12. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).

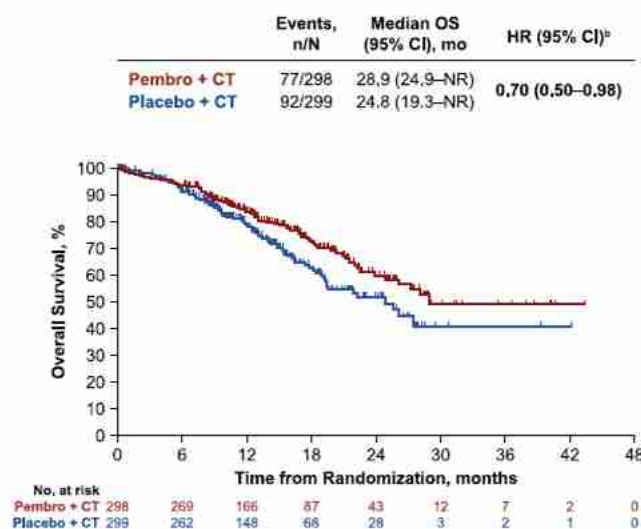


^a Czas trwania obserwacji to czas od randomizacji do daty zgonu lub daty odcięcia bazy danych, jeśli uczestnik nadal żyje.

^b W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii.

^c Jednostronna wartość p oparta na teście log-rank stratyfikowanym według wcześniejszej chemioterapii.

Ryc. 13. Analiza przeżycia całkowitego (OS) - analiza wrażliwości w populacji pMMR w analizie *ad hoc* (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).



^a Czas trwania obserwacji to czas od randomizacji do daty zgonu lub daty odcięcia bazy danych, jeśli uczestnik nadal żyje.

^b W oparciu o model regresji Coxa z metodą wiązania Efrona z leczeniem jako kowariancją stratyfikowaną według wcześniejszej chemioterapii.

^c Jednostronna wartość p oparta na teście log-rank stratyfikowanym według wcześniejszej chemioterapii.

4.3.1.3 Jakość życia

Jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu NRG-GY018. Oceniano ją za pomocą zwalidowanych i czułych instrumentów, w tym *Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial* (FACT-En-TOI), skróconego formularza podskali neurotoksyczności FACT-GOG-Ntx, skróconego formularza *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS)-Fatigue, skróconego formularza PROMIS-Physical Function oraz jednoelementowej ankiety mierzącej poziom niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej. Ocenę jakości życia przeprowadzono tylko w kohorcie pMMR.

Jakość życia oceniano u 588 pacjentek należących do kohorty pMMR oraz u podobnego odsetka pacjentek otrzymujących pembrolizumab lub placebo (odpowiednio 86% i 87%) po 6 tygodniach od randomizacji. W czasie tworzenia pierwotnej analizy skuteczności, w obu grupach przeprowadzano ocenę jakości życia w kolejnych zaplanowanych odstępach czasu (tydzień 18, 30 i 54). W publikacji Eskander 2023 i Eskander 2025 nie zostały przedstawione wyniki dotyczące QoL.

W Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 przedstawiono wyniki jakości życia wśród pacjentek z kohorty pMMR. W obu grupach leczonych odnotowano niewielkie pogorszenie wyników w skali FACT-En TOI, skróconej skali PROMIS-Physical Function oraz skróconej skali PROMIS-Fatigue.

4.3.1.3.1 Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza FACT-En-TOI

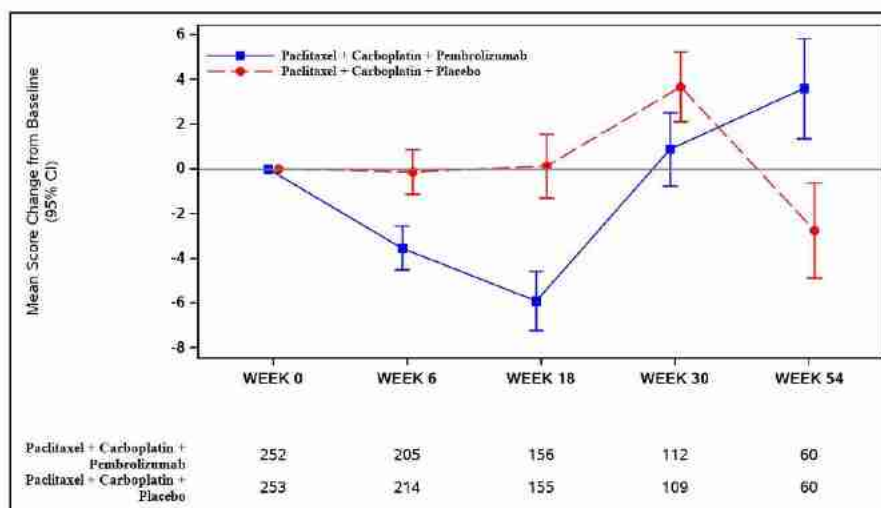
W 18. tygodniu w obu grupach leczenia wystąpiło pogorszenie wyników FACT-En TOI (Ryc. 14). Kierunkowo mniejsze spadki wystąpiły w grupie placebo z chemioterapią w porównaniu z grupą pembrolizumabu z chemioterapią.

Tab. 18. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą FACT-EN-TOI (Automeris.io).

Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia - średnia LS*
Pembrolizumab +chemio- terapia (CI)	-5,8 (-7,1; -4,5)
Placebo + chemioterapia (CI)	0,2 (-1,3; 1,6)
Porównanie	Różnice w średniej LS
Pembrolizumab + chemio- terapia vs Placebo + che- mioterapia	-6,0**

LS - najmniejsze kwadraty (ang. *least squares*);
 *Wartości średniej LS i CI w 18. tygodniu odczytano za pomocą Automeris.io;
 ** Nie odnaleziono opublikowanych wartości granicznych istotności klinicznej wyników tego kwestionariusza (MID, *minimum important difference*). Istotność kliniczna zaobserwowanej, istotnej statystycznie różnicy jest trudna do interpretacji.

Ryc. 14. Wykres liniowy empirycznej średniej zmiany według grupy leczenia w określonych punktach kontrolnych: FACT-En-TOI (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



4.3.1.3.2 Sprawność fizyczna oceniona za pomocą kwestionariusza PROMIS-Physical Function

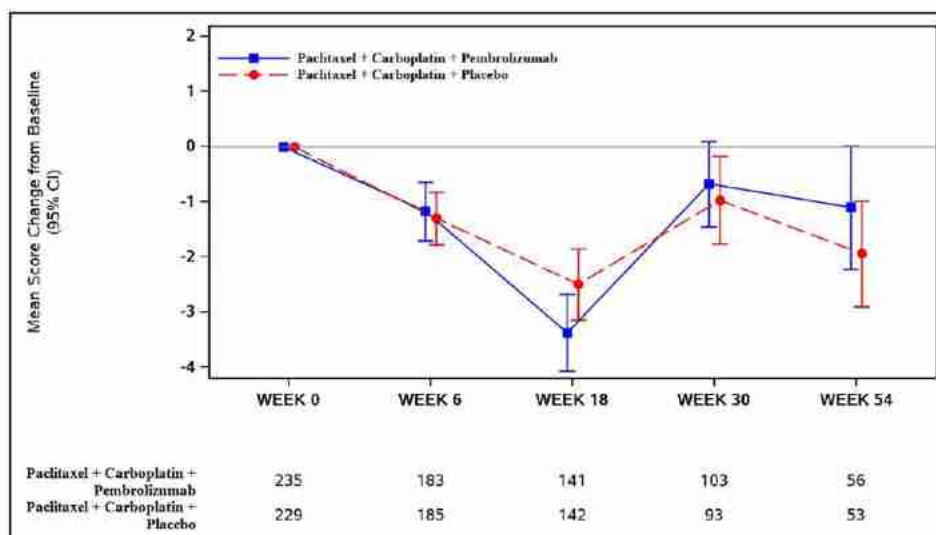
W 18. tygodniu w obu grupach leczenia odnotowano pogorszenie średniego wyniku w skali PROMIS-Physical Function. Obie grupy terapeutyczne wykazały maksymalny spadek średniego wyniku w 18. tygodniu, przy czym wyniki wzrosły do wartości zbliżonych do wyjściowych w 30. i 54. tygodniu (Ryc. 15).

Tab. 19. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą PROMIS-Physical Function (Automeris.io).

Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia - średnia LS*
Pembrolizumab +chemio- terapia (CI)	-3,4 (-4,1; -2,7)
Placebo + chemioterapia (CI)	-2,6 (-3,2, -1,9)
Porównanie	Różnice w średniej LS

Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia - średnia LS*
Pembrolizumab + chemioterapia vs Placebo + chemioterapia	-1,2**
LS - najmniejsze kwadraty (ang. <i>least squares</i>); *Wartości średniej LS i CI w 18. tygodniu odczytano za pomocą Automeris.io; ** Zaobserwowane różnice nie były istotne statystycznie, a co za tym idzie nie oceniano istotności klinicznej	

Ryc. 15. Wykres liniowy empirycznej średniej zmiany według grupy leczenia w określonych punktach kontrolnych: PROMIS-Physical Function (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



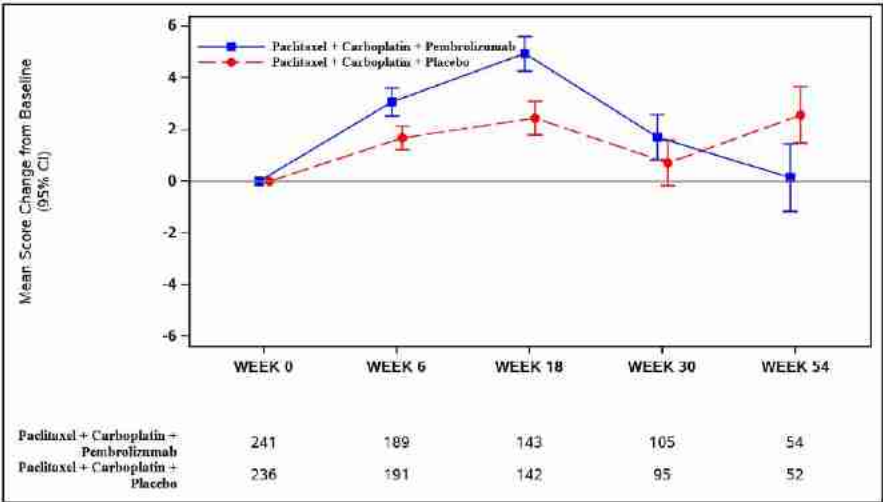
4.3.1.3.3 Zmęczenie oceniane za pomocą kwestionariusza PROMIS-Fatigue

W 18. tygodniu w obu grupach leczenia odnotowano pogorszenie wyniku w skali PROMIS-Fatigue. Kierunkowo większe wzrosty wystąpiły w grupie pembrolizumabu z chemioterapią w porównaniu z grupą placebo z chemioterapią. W obu grupach leczenia, średnia ocena zmęczenia wzrosła od wartości wyjściowej do 18. tygodnia, a następnie zmniejszyła się do wartości zbliżonych do wyjściowych w 30. i 54. tygodniu (Ryc. 16).

Tab. 20. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą PROMIS-Fatigue (Automeris.io).

Leczenie	Zmiana od początku do 18. tygodnia - średnia LS*
Pembrolizumab +chemioterapia (CI)	3,9 (3,2; 4,5)
Placebo + chemioterapia (CI)	1,4 (0,7; 2,0)
Porównanie	Różnice w średniej LS
Pembrolizumab + chemioterapia vs Placebo + chemioterapia	-2,5**
LS - najmniejsze kwadraty (ang. <i>least squares</i>); *Wartości średniej LS i CI w 18. tygodniu odczytano za pomocą Automeris.io; ** Różnica średnich zmian wyniosła poniżej wartości od 3 do 4 punktów uznawanej za MID dla kwestionariusza PROMIS-Fatigue (Saygin 2024, Kamudoni 2021). Odnotowana średnia różnica była poniżej wartości istotnej klinicznej.	

Ryc. 16. Wykres liniowy empirycznej średniej zmiany według grupy leczenia w określonych punktach kontrolnych: PROMIS-Fatigue (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).



4.3.1.4 Obiektywna odpowiedź na leczenie

W badaniu NRG-GY018 odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) oceniany zgodnie z RECIST 1.1 u pacjentek z mierzalną chorobą stanowił drugorzędowy punkt końcowy. Wyniki dla tego punktu końcowego zostały przedstawione w Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 oraz [REDACTED].

4.3.1.4.1 Populacja ogólna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

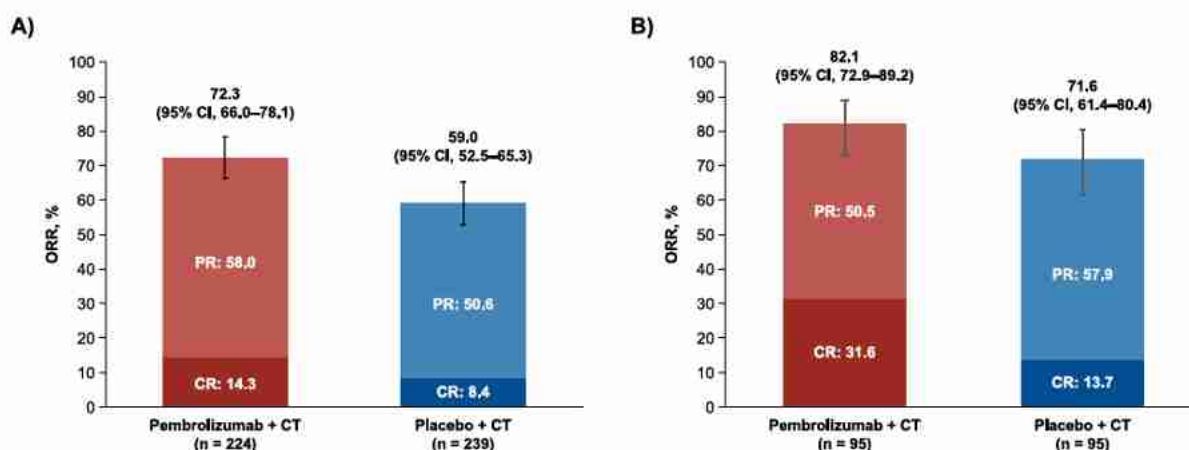
[REDACTED]

4.3.1.4.2 Kohorty dMMR i pMMR

ORR oceniano tylko u pacjentek z mierzalną chorobą na początku badania. W kohorcie dMMR było ich 95 (86,4%) w grupie pembrolizumabu i 95 (84,8%) w grupie placebo, a w kohorcie pMMR 220 (74,8%) w grupie pembrolizumabu i 235 (79,9%) w grupie placebo. Do czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności (data odcięcia danych: 16.12.2022 r. - kohorta dMMR; 06.12.2022 r. - kohorta pMMR), ORR poprawił się w ramieniu pembrolizumabu w obu kohortach pacjentów (dMMR: 77,9% (95%CI: 68,2; 85,8) w grupie pembrolizumabu vs. 69,5% (95%CI: 59,2; 78,5) w grupie placebo i pMMR: 61,4% (95%CI: 54,6; 67,8) w grupie pembrolizumabu vs. 51,5% (95%CI: 44,9; 58,0) w grupie placebo). Odsetek całkowitych odpowiedzi w kohortach dMMR i pMMR pacjentek z rakiem endometrium był wyższy po skojarzeniu pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksem (kohorta dMMR: 28,4% w grupie pembrolizumabu vs 11,6% w grupie placebo; kohorta pMMR: 10,9% w grupie pembrolizumabu vs 6,8% w grupie placebo).

Do czasu przeprowadzenia nieplanowanej analizy opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) poprawa ORR była wciąż bardziej zauważalna w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo w obu kohortach (kohorta dMMR: 82,1% (95%CI: 72,9; 89,2) w grupie pembrolizumabu vs. 71,6% (95%CI: 61,4; 80,4) w grupie placebo i pMMR: 72,3% (95%CI: 66,0; 78,1) w grupie pembrolizumabu vs. 59,0% (95%CI: 52,5; 65,3) w grupie placebo). Odsetek całkowitych odpowiedzi w kohortach dMMR i pMMR pacjentek z rakiem endometrium był wyższy po skojarzeniu pembrolizumabu z karboplatiną i paklitaksem (kohorta dMMR: 31,6% w grupie pembrolizumabu vs 13,7% w grupie placebo; kohorta pMMR: 14,3% w grupie pembrolizumabu vs 8,4% w grupie placebo) (Ryc. 17).

Ryc. 17. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza według RECIST v1.1 w analizie ad hoc w kohortach: (A) pMMR i (B) dMMR (Eskander 2025).



Szczegółowe wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla obu kohort przedstawiono w Tab. 22 i Tab. 23.

Tab. 22. Obiektywna odpowiedź na leczenie dla kohort dMMR i pMMR (kohorta dMMR data odcięcia danych: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Parametr	Kohorta dMMR						Kohorta pMMR					
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=95)			Placebo + chemioterapia (N=95)			Pembrolizumab + chemioterapia (N=220)			Placebo + chemioterapia (N=235)		
	n	%	(95% CI)*	n	%	(95% CI)*	n	%	(95% CI)*	n	%	(95% CI)*
Całkowita odpowiedź (CR)	27	28,4	(19,6; 38,6)	11	11,6	(5,9; 19,8)	24	10,9	(7,1; 15,8)	16	6,8	(3,9; 10,8)
Częściowa odpowiedź (PR)	47	49,5	(39,1; 59,9)	55	57,9	(47,3; 68,0)	111	50,5	(43,7; 57,2)	105	44,7	(38,2; 51,3)
Obiektywna odpowiedź (CR+PR)	74	77,9	(68,2; 85,8)	66	69,5	(59,2; 78,5)	135	61,4	(54,6; 67,8)	121	51,5	(44,9; 58,0)
Stabilna choroba (SD)	10	10,5	(5,2; 18,5)	17	17,9	(10,8; 27,1)	29	13,2	(9,0; 18,4)	52	22,1	(17,0; 28,0)
Odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD≥8 tygodni)	83	87,4	(79,0; 93,3)	78	82,1	(72,9; 89,2)	152	69,1	(62,5; 75,1)	160	68,1	(61,7; 74,0)
Korzyść kliniczna (CR+PR+SD≥23 tygodnie)	76	80,0	(70,5; 87,5)	68	71,6	(61,4; 80,4)	141	64,1	(57,4; 70,4)	131	55,7	(49,1; 62,2)
Progresja choroby	5	5,3	(1,7; 11,9)	3	3,2	(0,7; 9,0)	12	5,5	(2,8; 9,3)	19	8,1	(4,9; 12,3)
Wynik niedostępny	0	0,0	(0,0; 3,8)	1	1,1	(0,0; 5,7)	2	0,9	(0,1; 3,2)	2	0,9	(0,1; 3,0)
Brak oceny	6	6,3	(2,4; 13,2)	8	8,4	(3,7; 15,9)	42	19,1	(14,1; 24,9)	41	17,4	(12,8; 22,9)

* Na podstawie dwumianowego dokładnego przedziału ufności.

Tab. 23. Obiektywna odpowiedź na leczenie dla kohort dMMR i pMMR (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Parametr	Kohorta dMMR						Kohorta pMMR					
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=95)			Placebo + chemioterapia (N=95)			Pembrolizumab + chemioterapia (N=224)			Placebo + chemioterapia (N=239)		
	n	%	(95% CI)*	n	%	(95% CI)*	n	%	(95% CI)*	N	%	(95% CI)*
Całkowita odpowiedź (CR)	30	31,6	(22,4; 41,9)	13	13,7	(7,5; 22,3)	32	14,3	(10,0; 19,6)	20	8,4	(5,2; 12,6)
Częściowa odpowiedź (PR)	48	50,5	(40,1; 60,9)	55	57,9	(47,3; 68,0)	130	58,0	(51,3; 64,6)	121	50,6	(44,1; 57,1)
Obiektywna odpowiedź (CR+PR)	78	82,1	(72,9; 89,2)	68	71,6	(61,4; 80,4)	162	72,3	(66,0; 78,1)	141	59,0	(52,5; 65,3)
Stabilna choroba (SD)	7	7,4	(3,0; 14,6)	16	16,8	(9,9; 25,9)	26	11,6	(7,7; 16,5)	55	23,0	(17,8; 28,9)
Odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD≥8 tygodni)	85	89,5	(81,5; 94,8)	82	86,3	(77,7; 92,5)	183	81,7	(76,0; 86,5)	191	79,9	(74,3; 84,8)
Korzyść kliniczna (CR+PR+SD≥23 tygodnie)	80	84,2	(75,3; 90,9)	72	75,8	(65,9; 84,0)	173	77,2	(71,2; 82,6)	159	66,5	(60,2; 72,5)
Progresja choroby	4	4,2	(1,2; 10,4)	3	3,2	(0,7; 9,0)	16	7,1	(4,1; 11,3)	19	7,9	(4,9; 12,1)
Wynik niedostępny	0	0,0	-	0	0,0	-	2	0,9	(0,1; 3,2)	3	1,3	(0,3; 3,6)
Brak oceny	6	6,3	(2,4; 13,2)	8	8,4	(3,7; 15,9)	18	8,0	(4,8; 12,4)	21	8,8	(5,5; 13,1)

* Na podstawie dwumianowego dokładnego przedziału ufności.

4.3.1.5 Czas trwania odpowiedzi

Kolejnym ocenianym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu NRG-GY018 był czas trwania odpowiedzi. DOR zdefiniowany jako czas od pierwszej odpowiedzi do pierwszej progresji, został oceniony przez badacza. Pacjentki, u których nie wystąpiła progresja, były traktowane jako ocenzone w analizie. Do czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności (kohorta dMMR data odcięcia danych: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR data odcięcia danych: 06.12.2022 r.), mediana DOR uległa poprawie po dodaniu pembrolizumabu: w kohorcie pMMR w grupie pembrolizumabu mediana wyniosła 7,1 mies., a w grupie placebo 6,4 mies. Z kolei w kohorcie dMMR, w grupie pembrolizumabu mediana DOR nie została osiągnięta, a w grupie placebo wyniosła 4,4 mies. (Tab. 24). Wyniki DOR dla populacji ogólnej są nieznane.

W dodatkowej nieplanowanej analizie opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), mediana DOR w kohorcie pMMR wciąż była wyższa w grupie pembrolizumabu (8,1 mies.) niż w grupie placebo (6,4 mies.). Z kolei w kohorcie dMMR, mediana DOR nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu a w grupie placebo wyniosła 4,8 mies. (Tab. 25).

Tab. 24. Czas trwania odpowiedzi dla kohort dMMR i pMMR (kohorta dMMR data odcięcia danych: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Parametr	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=95)	Placebo + chemioterapia (N=95)	Pembrolizumab + chemioterapia (N=220)	Placebo + chemioterapia (N=235)
Liczba uczestników z odpowiedzią (%)*	74 (77,9)	66 (69,5)	135 (61,4)	121 (51,5)
<i>Czas na uzyskanie odpowiedzi (miesiące)</i>				
Średnia (SD)	2,7 (1,5)	2,6 (0,9)	2,9 (1,9)	2,8 (1,2)
Mediana (zakres)	2,3 (1,3-11,5)	2,2 (2,0-6,2)	2,3 (1,9-19,6)	2,3 (1,0-7,1)
<i>Czas trwania odpowiedzi** (miesiące)</i>				
Mediana (zakres)	NR (0,0+ - 33,0+)	4,4 (0,0+ - 32,8+)	7,1 (0,0+ - 32,8+)	6,4 (0,0+ - 20,1+)
<i>Liczba (%)** uczestników z przedłużonym czasem odpowiedzi</i>				
≥6 miesięcy	42 (88,5)	17 (43,0)	55 (74,8)	32 (51,6)
≥12 miesięcy	21 (79,3)	6 (21,4)	13 (35,0)	6 (16,2)
≥18 miesięcy	9 (75,1)	3 (21,4)	4 (35,0)	1 (16,2)
≥24 miesiące	4 (75,1)	1 (7,1)	2 (35,0)	0 (NR)
NR - nie osiągnięto.				
* Obejmuje uczestników z pełną odpowiedzią lub częściową odpowiedzią;				
** Na podstawie metody limitu iloczynu (Kapłana-Meiera) dla danych cenzurowanych;				
„+” oznacza brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny choroby.				

Tab. 25. Czas trwania odpowiedzi dla kohort dMMR i pMMR (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Parametr	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	Pembrolizumab + chemioterapia (N=95)	Placebo + chemioterapia (N=95)	Pembrolizumab + chemioterapia (N=224)	Placebo + chemioterapia (N=239)
Liczba uczestników z odpowiedzią (%)*	78 (82,1)	68 (71,6)	162 (72,3)	141 (59,0)
<i>Czas na uzyskanie odpowiedzi (miesiące)</i>				
Średnia (SD)	3,0 (2,1)	2,8 (1,7)	3,0 (1,9)	2,9 (1,3)
Mediana (zakres)	2,3 (1,6-11,6)	2,3 (2,0-14,5)	2,3 (1,9-19,6)	2,3 (1,0-7,1)
<i>Czas trwania odpowiedzi** (miesiące)</i>				
Mediana (zakres)	NR (0,0+ - 41,8+)	4,8 (0,0+ - 42,2+)	8,1 (0,0+ - 40,9+)	6,4 (0,0+ - 28,3+)
<i>Liczba (%)** uczestników z przedłużonym czasem odpowiedzi</i>				
≥6 miesięcy	61 (90,0)	25 (46,0)	107 (76,3)	54 (56,7)
≥12 miesięcy	38 (80,1)	8 (25,8)	28 (35,0)	10 (17,2)
≥18 miesięcy	23 (73,0)	7 (22,6)	15 (29,3)	4 (14,3)
≥24 miesiące	9 (69,4)	1 (15,5)	6 (26,4)	1 (14,3)
NR - nie osiągnięto.				
* Obejmuje uczestników z pełną odpowiedzią lub częściową odpowiedzią;				
** Na podstawie metody limitu iloczynu (Kapłana-Meiera) dla danych cenzurowanych;				
„+” oznacza brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny choroby.				

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3.1.7.2 Kohorty dMMR i pMMR

Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia oceniono wśród wszystkich pacjentek z grupy pembrolizumabu oraz z grupy placebo w obu kohortach. Do momentu odcięcia danych (18.08.2023 r.), w kohorcie dMMR progresję choroby lub zgon po kolejnej linii leczenia odnotowano u 18 (16,4%) pacjentek wśród pacjentek z grupy pembrolizumabu, a w grupie placebo - 43 (38,4%). Z kolei w kohorcie pMMR progresję choroby lub zgon po kolejnej linii leczenia odnotowano u 94 (31,5%) zdarzeń prowadzących do przerywania leczenia w grupie pembrolizumabu i 119 (39,8%) zdarzeń w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR wśród pacjentek z grupy pembrolizumabu nie została osiągnięta (95%CI: NR; NR). Z kolei w grupie placebo, mediana PFS2 wyniosła 42,7 mies. (95%CI: 16,9; NR). W kohorcie pMMR mediana przeżycia bez progresji choroby po kolejnej linii leczenia wyniosła 28,0 mies. (95%CI: 20,9; NR) w grupie badanej i 19,6 mies. (95%CI: 17,8; 25,8) w grupie kontrolnej. Ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR było istotnie statystycznie niższe o 66% (HR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,59; p<0,001) w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu do grupy kontrolnej. Z kolei w kohorcie pMMR ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia było istotnie statystycznie niższe o 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,55, 0,94; p=0,008) w grupie pembrolizumabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu do grupy kontrolnej (Tab. 29).

Tab. 29. Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia dla kohort dMMR i pMMR (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Parametr	Kohorta dMMR		Kohorta pMMR	
	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia	Pembrolizumab + chemioterapia	Placebo + chemioterapia
Zgon lub progresja choroby, n/N (%)	18/110 (16,4)	43/112 (38,4)	94/298 (31,5)	119/299 (39,8)
Zgon, n (%)	13 (11,8)	19 (17,0)	55 (18,5)	60 (20,1)
Progresja choroby, n (%)	5 (4,5)	24 (21,4)	39 (13,1)	59 (19,7)
Mediana PFS2 (95% CI)*, m-ce**	NR (NR; NR)	42,7 (16,9; NR)	28,0 (20,9; NR)	19,6 (17,8; 25,8)
HR (95% CI)* p-value**	0,34 (0,19; 0,59) p<0,001		0,72 (0,55; 0,94) p=0,008	
NR - nie uzyskano (ang. <i>not reached</i>)				
* Szacowana mediana czasu jest oparta na metodzie limitu iloczynu (Kapłana-Meiera);				
** Wyniki w dokumencie przedstawiono w tygodniach. Aby zachować spójność z resztą analizy przyjęto przelicznik tygodni na miesiące: 1 tydzień = 0,23 miesiąca. Różnice w przeliczeniach mogą wynikać z zastosowanych przybliżeń przy opisie wyników.				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED];				
[REDACTED]				

4.4 Analiza bezpieczeństwa

4.4.1 Bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem (porównanie bezpośrednie)

Bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka trzonu macicy, oceniano na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego: NRG-GY018. Komparatorem w badaniu dla pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem było placebo skojarzone z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem.

W ramach niniejszej analizy klinicznej, wyniki bezpieczeństwa pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o publikację Eskander 2023 - główna publikacja badania NRG-GY018 oraz Eskadner 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024. Wyniki bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem przedstawiono dla kohorty dMMR i pMMR lub ogółu populacji (populacje *as treated* - wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i którym podano leczenie przed datą odcięcia danych: 16.12.2022 dla kohorty dMMR, 06.12.2022 dla kohorty pMMR. W przypadku nieplanowanej analizy opisowej data odcięcia danych nastąpiła 18.08.2023 r.).

Bezpieczeństwo pembrolizumabu przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję.

W analizie klinicznej przedstawiono zdarzenia, które występowały z częstością $\geq 5\%$. Wyjątek stanowiły zgony oraz zdarzenia niepożądane, które zostały przedstawione w publikacji Eskander 2023 i Eskander 2025.

4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 32 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium pembrolizumabem skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem, w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitakselem, w odniesieniu do wszystkich typów zdarzeń niepożądanych, niezależnie od stopnia nasilenia objawów, jakie wystąpiły w badaniu NRG-GY018.

Zdarzenia niepożądane ogółem z analizy pośredniej zostały przedstawione w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 dla całej populacji, niezależnie od kohorty, do której dana

pacjentka należała. Należy przypomnieć, że wyniki przedstawione w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 oparte są na dłuższym czasie obserwacji, niż te, które zostały opisane w Eskander 2023. Z kolei wyniki z dotyczące bezpieczeństwa z analizy *ad hoc* zostały zaczerpnięte z Eskander 2025.

W trakcie analizy pośredniej wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,8% pacjentek leczonych pembrolizumabem i u 95,0% pacjentek z grupy placebo. Z kolei zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 95,6% kobiet z grupy pembrolizumabu i u 95,0% z grupy placebo.

W trakcie trwania analizy *ad hoc* wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 99,2% pacjentek z grupy badanej i u 99,7% pacjentek z grupy kontrolnej.

W badaniu NRG-GY018 w populacji ogólnej w trakcie analizy pośredniej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5. (RR= 1,28; 95%CI: 1,11; 1,46; p=0,001), toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem (RR=1,41; 95%CI:1,18; 1,70; p<0,001), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,78; 95%CI: 1,39; 2,29; p<0,001) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,88; 95%CI: 1,34; 2,65; p<0,001). Z kolei w trakcie trwania analizy *ad hoc* odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,34; 95%CI: 1,18; 1,51; p<0,001), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,47; 95%CI: 1,24; 1,74; p<0,001), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,51; 95%CI:1,23; 1,85; p<0,001) i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=2,36; 95%CI: 1,34; 4,15; p=0,003).

Zgony zaobserwowano łącznie u 10 (1,3%) uczestniczek z badania NRG-GY018. Trzy (0,4%) zgony zostały powiązane ze stosowanym leczeniem. Szczegółowe informacje na temat zgonów zostały przedstawione w rozdziale 4.4.1.6.

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane ogółem (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + che- mioterpia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r.									
Jakiegokolwiek AE*	365	385	94,8	361	380	95,0	1,00 (0,97; 1,03) p=0,903	-	-
AE związane z le- czeniem	365	382	95,6	358	377	95,0	1,01 (0,97; 1,04) p=0,703	-	-
Toksyczność o 3-5 stopniu nasilenia	225	382	58,9	174	377	46,2	1,28 (1,11; 1,46) p=0,001	0,13 (0,06; 0,20) p<0,001	7,85 NNT (5,05; 17,55) NNT
Toksyczność o 3-5 stopniu nasilenia związana z lecze- niem	172	382	45,0	120	377	31,8	1,41 (1,18; 1,70) p<0,001	0,13 (0,06; 0,20) p<0,001	7,58 NNT (4,99; 15,77) NNT

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + che- mioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	132	382	34,6	73	377	19,4	1,78 (1,39; 2,29) p<0,001	0,15 (0,09; 0,21) p<0,001	6,58 NNT (4,67; 11,14) NNT
Ciężkie zdarzenia niepożądane zwią- zane z leczeniem	82	382	21,5	43	377	11,4	1,88 (1,34; 2,65) p<0,001	0,10 (0,05; 0,15) p<0,001	9,94 NNT (6,54; 20,66) NNT
Zgon	6	382	1,6	4	377	1,1	1,48 (0,42; 5,20) p=0,541	-	-
Zgon związany z le- czeniem	1	382	0,3	2	377	0,5	0,49 (0,04; 5,42) p=0,563	-	-
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.									
Jakiegokolwiek AE	388	391	99,2	387	388	99,7	0,99 (0,98; 1,00) p=0,319	-	-
Jakiegokolwiek AE o 3-5 stopniu nasile- nia	257	391	65,7	191	388	49,2	1,34 (1,18; 1,51) p<0,001	0,17 (0,10; 0,23) p<0,001	6,06 NNT (4,28; 10,36) NNT
AE związane z le- czeniem	379	391	96,9	373	388	96,1	1,01 (0,98; 1,04) p=0,543	-	-
AE związane z le- czeniem o 3-5 stop- niu nasilenia	195	391	49,9	132	388	34,0	1,47 (1,24; 1,74) p<0,001	0,16 (0,09; 0,23) p<0,001	6,31 NNT (4,41; 11,10) NNT
AE o podłożu im- munologicznym i reakcje na infuzję	155	391	39,6	102	388	26,3	1,51 (1,23; 1,85) p<0,001	0,13 (0,07; 0,20) p<0,001	7,49 NNT (5,03; 14,66) NNT
AE o podłożu im- munologicznym i reakcje na infuzję o 3-5 stopniu nasi- lenia	38	391	9,7	16	388	4,1	2,36 (1,34; 4,15) p=0,003	0,06 (0,02; 0,09) p=0,002	17,87 NNT (10,95; 48,67) NNT
AE - (ang. <i>adverse event</i>) zdarzenie niepożądane * Wynik zaczerpnięty z Eskander 2023, w którym mediana czasu obserwacji w obu kohortach była krótsza niż w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024.									

4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie

W Tab. 33 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium pembrolizumabem skojarzonym z karboplatiną i paklitaksem, w porównaniu z chemioterapią karboplatiną i paklitaksem, w odniesieniu do jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów, które zaobserwowano w trakcie trwania analizy pośredniej. Z kolei w Tab. 34 przedstawiono zdarzenia niepożądane zaobserwowane w trakcie trwania analizy *ad hoc*.

W publikacji Eskander 2023 skupiono się m.in. na zdarzeniach niepożądanych dowolnego stopnia, które wystąpiły z częstością większą lub równą 15% oraz zdarzeniach niepożądanych 3. stopnia lub wyższego, które wystąpiły wśród tych zdarzeń. Z kolei w publikacji Eskander 2025 opisano zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które wystąpiły z częstością większą lub równą 20%.

W trakcie trwania analizy pośredniej, wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,8% pacjentek leczonych pembrolizumabem i u 95,0% pacjentek z grupy placebo (kohorta dMMR: 98,2% pacjentek z grupy pembrolizumabu vs 99,1% pacjentek z grupy placebo; kohorta pMMR: 93,5% pacjentek z grupy pembrolizumabu vs 93,4% pacjentek z grupy placebo). Z grupy kobiet leczonych pembrolizumabem, 57,4% z nich doświadczyło zdarzeń 3.-5. stopnia (kohorta dMMR: 63,3%; kohorta pMMR: 55,1%). Wśród chorych otrzymujących placebo, u 45,8% z nich odnotowano zdarzenie 3.-5. stopnia (kohorta dMMR: 47,2%; kohorta pMMR: 45,3%). Z kolei w trakcie analizy *ad hoc*, wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 99,2% pacjentek leczonych pembrolizumabem i u 99,7% pacjentek z grupy placebo. Z grupy badanej 65,7% pacjentek doświadczyło zdarzeń 3.-5. Stopnia, a w grupie kontrolnej - 49,2%.

W badaniu NRG-GY018 w populacji ogólnej w trakcie analizy pośredniej, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,33; 95%CI: 1,05; 1,68; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,13; 2,20; p=0,008) i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,09; 2,28; p=0,015). W kohorcie dMMR odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,29; 95%CI: 1,05; 1,58; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,38; 95%CI: 1,15; 4,92; p=0,020) i utraty wagi o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,59; 95%CI: 1,06; 6,37; p=0,038). Z kolei w kohorcie pMMR istotną statystycznie różnicę między grupą pembrolizumabu a grupą placebo zaobserwowano w zakresie wystąpienia wysypki o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,10; 95%CI: 1,37; 3,21; p=0,001).

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do placebo wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia w populacji ogólnej (RR=1,25; 95%CI: 1,09; 1,44; p=0,001), kohorcie dMMR (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72; p=0,020) oraz kohorcie pMMR (RR=1,22; 95%CI: 1,03; 1,44; p=0,022). Ponadto w populacji ogólnej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia anemii o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,62; 95%CI: 1,10; 2,39; p=0,016). Z kolei w kohorcie pMMR odnotowano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia neutropenii o stopniu nasilenia 3.-5. w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=1,53; 95%CI: 1,02; 2,30; p=0,038).

Podczas analizy *ad hoc* w populacji ogólnej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia: zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=1,27; 95%CI: 1,03; 1,58; p=0,029), duszności (RR=1,34; 95%CI: 1,02; 1,75; p=0,035) i wymiotów (RR=1,65; 95%CI: 1,19; 2,27; p=0,002), a także jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,34; 95%CI: 1,18; 1,51; p<0,001).

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane - analiza pośrednia (Eskander 2023).

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
<i>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia</i>															
Jakie- kolwiek AE	107 (98,2)	105 (99,1)	0,99 (0,96; 1,02) p=0,576	-	-	258 (93,5)	256 (93,4)	1,00 (0,96; 1,05) p=0,982	-	-	365 (94,8)	361 (95,0)	1,00 (0,97; 1,03) p=0,903	-	-
Zdarze- nia pro- wadzące do zgonu	1 (0,9)	2 (1,9)	0,49 (0,04; 5,28) p=0,554	-	-	6 (2,2)	2 (0,7)	2,98 (0,61; 14,63) p=0,179	-	-	7 (1,8)	4 (1,1)	1,73 (0,51; 5,85) p=0,380	-	-
Zmęcze- nie	78 (71,6)	59 (55,7)	1,29 (1,05; 1,58) p=0,017	0,16 (0,03; 0,29) p=0,014	6,29 (3,50; 31,21) NNT	175 (63,4)	165 (60,2)	1,05 (0,92; 1,20) p=0,442	-	-	253 (65,7)	224 (58,9)	1,11 (1,00; 1,25) p=0,054	-	-
Neuro- patia czu- ciowo- obwo- dowa	71 (65,1)	66 (62,3)	1,05 (0,85; 1,28) p=0,662	-	-	153 (55,4)	157 (57,3)	0,97 (0,84; 1,12) p=0,659	-	-	224 (58,2)	223 (58,7)	0,99 (0,88; 1,12) p=0,888	-	-
Anemia	63 (57,8)	58 (54,7)	1,06 (0,83; 1,34) p=0,649	-	-	152 (55,1)	144 (52,6)	1,05 (0,90; 1,22) p=0,554	-	-	215 (55,8)	202 (53,2)	1,05 (0,92; 1,20) p=0,456	-	-
Mdłości	55 (50,5)	44 (41,5)	1,22 (0,91; 1,58) p=0,017	-	-	121 (43,8)	114 (41,6)	1,05 (0,87; 1,22) p=0,017	-	-	176 (45,7)	158 (41,6)	1,10 (0,94; 1,25) p=0,017	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
			1,63 p=0,191					1,28 p=0,596					1,29 p=0,250		
Zaparcie	47 (43,1)	40 (37,7)	1,14 (0,82; 1,58) p=0,423	-	-	120 (43,5)	106 (38,7)	1,12 (0,92; 1,37) p=0,254	-	-	167 (43,4)	146 (38,4)	1,13 (0,95; 1,34) p=0,164	-	-
Biegunka	46 (42,2)	36 (34,0)	1,24 (0,88; 1,75) p=0,217	-	-	99 (35,9)	88 (32,1)	1,12 (0,88; 1,41) p=0,354	-	-	145 (37,7)	124 (32,6)	1,15 (0,95; 1,40) p=0,146	-	-
Mało- płytko- wość	38 (34,9)	31 (29,2)	1,19 (0,81; 1,76) p=0,379	-	-	83 (30,1)	59 (21,5)	1,40 (1,05; 1,86) p=0,023	-	-	121 (31,4)	90 (23,7)	1,33 (1,05; 1,68) p=0,017	0,08 (0,01; 0,14) p=0,016	12,91 NNT (7,12; 69,57) NNT
Ból sta- wów	32 (29,4)	31 (29,2)	1,00 (0,66; 1,52) p=0,986	-	-	62 (22,5)	75 (27,4)	0,82 (0,61; 1,10) p=0,185	-	-	94 (24,4)	106 (27,9)	0,88 (0,69; 1,11) p=0,274	-	-
Duszność	30 (27,5)	21 (19,8)	1,39 (0,85; 2,27) p=0,188	-	-	58 (21,0)	52 (19,0)	1,11 (0,79; 1,55) p=0,551	-	-	88 (22,9)	73 (19,2)	1,19 (0,90; 1,57) p=0,217	-	-
Ból mię- śni	29 (26,6)	19 (17,9)	1,48 (0,89; 2,48) p=0,131	-	-	45 (16,3)	46 (16,8)	0,97 (0,67; 1,41) p=0,879	-	-	74 (19,2)	65 (17,1)	1,12 (0,83; 1,52) p=0,448	-	-
Neutro- penia	28 (25,7)	34 (32,1)	0,80 (0,52;	-	-	87 (31,5)	73 (26,6)	1,18 (0,91;	-	-	115 (29,9)	107 (28,2)	1,06 (0,85;	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
			1,22) p=0,303					1,54) p=0,209					1,32) p=0,602		
Wymioty	22 (20,2)	9 (8,5)	2,38 (1,15; 4,92) p=0,020	0,12 (0,02; 0,21) p=0,013	8,55 (4,78; 40,37) NNT	53 (19,2)	38 (13,9)	1,38 (0,95; 2,03) p=0,095	-	-	75 (19,5)	47 (12,4)	1,58 (1,13; 2,20) p=0,008	0,07 (0,02; 0,12) p=0,007	14,06 (8,15; 51,18) NNT
Utrata wagi	16 (14,7)	6 (5,7)	2,59 (1,06; 6,37) p=0,038	0,09 (0,01; 0,17) p=0,027	11,09 (5,89; 95,21) NNT	19 (6,9)	21 (7,7)	0,90 (0,49; 1,63) p=0,725	-	-	35 (9,0)	27 (7,1)	1,28 (0,79; 2,07) p=0,316	-	-
Wysypka	7 (6,4)	13 (12,3)	0,52 (0,22; 1,26) p=0,149	-	-	57 (20,7)	27 (9,9)	2,10 (1,37; 3,21) p=0,001	0,11 (0,05; 0,17) p=0,001	9,26 (5,97; 20,58) NNT	64 (16,6)	40 (10,5)	1,58 (1,09; 2,28) p=0,015	0,06 (0,01; 0,11) p=0,013	16,40 (9,15; 79,07) NNT
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia															
Jakie- kolwiek AE	69 (63,3)	50 (47,2)	1,34 (1,05; 1,72) p=0,020	0,16 (0,03; 0,29) p=0,016	6,20 (3,42; 33,21) NNT	152 (55,1)	124 (45,3)	1,22 (1,03; 1,44) p=0,022	0,10 (0,01; 0,18) p=0,021	10,19 (5,51; 66,67) NNT	221 (57,4)	174 (45,8)	1,25 (1,09; 1,44) p=0,001	0,12 (0,05; 0,19) p=0,001	8,61 (5,36; 21,84) NNT
Zdarze- nia pro- wadzące do zgonu	1 (0,9)	2 (1,9)	0,49 (0,04; 5,28) p=0,554	-	-	6 (2,2)	2 (0,7)	2,98 (0,61; 14,63) p=0,179	-	-	7 (1,8)	4 (1,1)	1,73 (0,51; 5,85) p=0,380	-	-
Zmęcze- nie	1 (0,9)	3 (2,8)	0,32 (0,03;)	-	-	5 (1,8)	7 (2,6)	0,71 (0,23;)	-	-	6 (1,6)	10 (2,6)	0,59 (0,22;)	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
			3,07 p=0,326					2,21 p=0,553					1,61 p=0,306		
Neuro- patia czu- ciowo- obwo- dowa	4 (3,7)	0 (0,0)	8,75 (0,48; 160,65) p=0,144	-	-	3 (1,1)	5 (1,8)	0,60 (0,14; 2,47) p=0,475	-	-	7 (1,8)	5 (1,3)	1,38 (0,44; 4,32) p=0,578	-	-
Anemia	21 (19,3)	11 (10,4)	1,86 (0,94; 3,66) p=0,074	-	-	38 (13,8)	25 (9,1)	1,51 (0,94; 2,43) p=0,090	-	-	59 (15,3)	36 (9,5)	1,62 (1,10; 2,39) p=0,016	0,06 (0,01; 0,11) p=0,014	17,09 NNT (9,52; 83,23) NNT
Mdłości	3 (2,8)	1 (0,9)	2,92 (0,31; 27,61) p=0,350	-	-	3 (1,1)	3 (1,1)	0,99 (0,20; 4,88) p=0,993	-	-	6 (1,6)	4 (1,1)	1,48 (0,42; 5,20) p=0,541	-	-
Zaparcie	1 (0,9)	0 (0,0)	2,92 (0,12; 70,85) p=0,510	-	-	1 (0,4)	1 (0,4)	0,99 (0,06; 15,79) p=0,996	-	-	2 (0,5)	1 (0,3)	1,97 (0,18; 21,68) p=0,578	-	-
Biegunka	5 (4,6)	1 (0,9)	4,86 (0,58; 40,93) p=0,146	-	-	4 (1,4)	3 (1,1)	1,32 (0,30; 5,86) p=0,712	-	-	9 (2,3)	4 (1,1)	2,22 (0,69; 7,15) p=0,181	-	-
Mało- płytko- wość	5 (4,6)	2 (1,9)	2,43 (0,48; 12,26) p=0,282	-	-	12 (4,3)	7 (2,6)	1,70 (0,68; 4,26) p=0,256	-	-	17 (4,4)	9 (2,4)	1,86 (0,84; 4,13) p=0,125	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
Ból sta- wów	0 (0,0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,87) p=0,489	-	-	3 (1,1)	2 (0,7)	1,49 (0,25; 8,84) p=0,661	-	-	3 (0,8)	3 (0,8)	0,99 (0,20; 4,86) p=0,987	-	-
Duszność	3 (2,8)	1 (0,9)	2,92 (0,31; 27,61) p=0,350	-	-	5 (1,8)	0 (0,0)	10,92 (0,61; 196,56) p=0,105	-	-	8 (2,1)	1 (0,3)	7,90 (0,99; 62,83) p=0,051	-	-
Ból mię- śni	0 (0,0)	1 (0,9)	0,32 (0,01; 7,87) p=0,489	-	-	2 (0,7)	4 (1,5)	0,50 (0,09; 2,69) p=0,416	-	-	2 (0,5)	5 (1,3)	0,39 (0,08; 2,02) p=0,265	-	-
Neutro- penia	13 (11,9)	18 (17,0)	0,70 (0,36; 1,36) p=0,295	-	-	51 (18,5)	33 (12,0)	1,53 (1,02; 2,30) p=0,038	0,06 (0,00; 0,12) p=0,035	15,54 NNT (8,05; 222,45) NNT	64 (16,6)	51 (13,4)	1,24 (0,88; 1,74) p=0,217	-	-
Wymioty	2 (1,8)	2 (1,9)	0,97 (0,14; 6,78) p=0,978	-	-	2 (0,7)	2 (0,7)	0,99 (0,14; 7,00) p=0,994	-	-	4 (1,0)	4 (1,1)	0,99 (0,25; 3,92) p=0,985	-	-
Utrata wagi	1 (0,9)	1 (0,9)	0,97 (0,06; 15,35) p=0,984	-	-	1 (0,4)	2 (0,7)	0,50 (0,05; 5,44) p=0,566	-	-	2 (0,5)	3 (0,8)	0,66 (0,11; 3,92) p=0,646	-	-
Wysypka	1 (0,9)	1 (0,9)	0,97 (0,06; 15,35) p=0,984	-	-	6 (2,2)	2 (0,7)	2,98 (0,61; 14,63) p=0,179	-	-	7 (1,8)	3 (0,8)	2,30 (0,60; 8,84) p=0,224	-	-

Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane ogółem - analiza *ad hoc* (Eskander 2025).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.									
Jakiegokolwiek AE	388	391	99,2	387	388	99,7	0,99 (0,98; 1,00) p=0,319	-	-
Jakiegokolwiek AE o 3-5 stopniu nasilenia	257	391	65,7	191	388	49,2	1,34 (1,18; 1,51) p<0,001	0,17 (0,10; 0,23) p<0,001	6,06 NNT (4,28; 10,36) NNT
Zmęczenie	275	391	70,3	248	388	63,9	1,10 (1,00; 1,21) p=0,057		
Niedokrwistość	234	391	59,8	220	388	56,7	1,06 (0,94; 1,19) p=0,374	-	-
Łysienie	215	391	55,0	223	388	57,5	0,96 (0,85; 1,08) p=0,484	-	-
Nudności	200	391	51,2	178	388	45,9	1,11 (0,96; 1,29) p=0,142	-	-
Zaparcie	184	391	47,1%	162	388	41,8	1,13 (0,96; 1,32) p=0,137	-	-
Biegunka	165	391	42,2%	138	388	35,6	1,19 (0,99; 1,42) p=0,059	-	-
Neuropatia obwodowa typu czuciowego	146	391	37,3%	158	388	40,7	0,92 (0,77; 1,09) p=0,334	-	-
Zmniejszona liczba białych krwinek	137	391	35,0%	134	388	34,5	1,01 (0,84; 1,23) p=0,883	-	-
Neuropatia obwodowa	135	391	34,5%	116	388	29,9	1,15 (0,94; 1,42) p=0,168	-	-
Zmniejszona liczba płytek krwi	131	391	33,5%	102	388	26,3	1,27 (1,03; 1,58) p=0,029	0,07 (0,01; 0,14) p=0,027	13,86 NNT (7,34; 124,04) NNT
Bóle stawów	128	391	32,7%	140	388	36,1	0,91 (0,75; 1,10) p=0,326	-	-
Zmniejszona liczba neutrofili	111	391	28,4%	114	388	29,4	0,97 (0,78; 1,20) p=0,760	-	-
Duszność	97	391	24,8%	72	388	18,6	1,34 (1,02; 1,75) p=0,035	0,06 (0,00; 0,12) p=0,034	16,00 NNT (8,32; 207,62) NNT
Zmniejszona liczba limfocytów	94	391	24,0%	75	388	19,3	1,24 (0,95; 1,63) p=0,112	-	-

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hiperglikemia	93	391	23,8%	71	388	18,3	1,30 (0,99; 1,71) p=0,062	-	-
Zmniejszony apetyt	88	391	22,5%	89	388	22,9	0,98 (0,76; 1,27) p=0,886	-	-
Wymioty	83	391	21,2%	50	388	12,9	1,65 (1,19; 2,27) p=0,002	0,08 (0,03; 0,14) p=0,002	11,99 NNT (7,36; 32,33) NNT
Hipomagnezemia	82	391	21,0%	67	388	17,3	1,21 (0,91; 1,62) p=0,190	-	-
Bóle mięśni	79	391	20,2%	70	388	18,0	1,12 (0,84; 1,50) p=0,443	-	-

AE - (ang. *adverse event*) zdarzenie niepożądane

4.4.1.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 35 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały uznane za związane z leczeniem i wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji. Wyniki dla analizy pośredniej zostały opisane w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 i pokazują dane dla ogółu populacji z badania NRG-GY018 oraz dla dłuższego czasu obserwacji w stosunku do wyników przedstawionych w Eskander 2023. Z kolei w Eskander 2025 przedstawiono wyniki dla ogółu populacji w trakcie trwania analizy *ad hoc*.

W badaniu NRG-GY018 większość uczestniczek doświadczyła wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowanym leczeniem (95,5% w grupie pembrolizumabu i 95,0% w grupie placebo w trakcie analizy pośredniej oraz 96,9% w grupie pembrolizumabu i 96,1% w grupie placebo w trakcie analizy *ad hoc*).

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pembrolizumabu a grupą placebo w zakresie wystąpienia: wysypki (RR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; p=0,021), wysypki grudkowo plamistej (RR=2,50; 95%CI: 1,45; 4,30; p=0,001), niedoczynności tarczycy (RR=3,68; 95%CI: 1,92; 7,05; p<0,001), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR=2,19; 95%CI: 1,28; 3,76; p=0,004), zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (RR=3,21; 95%CI: 1,71; 6,03; p<0,001), hiponatremii (RR=2,26; 95%CI: 1,22; 4,16; p=0,009) i zapalenia jamy ustnej (RR=2,04; 95%CI: 1,12; 3,72; p=0,020).

W badaniu NRG-GY018 odnotowywano również zdarzenia niepożądane o stopniu 3.-5. Częstość występowania tych zdarzeń w grupie pembrolizumabu była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo (45,0% w grupie pembrolizumabu vs. 31,8% w grupie placebo w trakcie analizy pośredniej oraz 49,9% w grupie pembrolizumabu vs. 34,0% w grupie placebo w trakcie analizy *ad hoc*) (odpowiednio: RR=1,41; 95%CI: 1,18; 1,70; p<0,001; RR=1,47; 95%CI: 1,24; 1,74; p<0,001). Wśród tych zdarzeń, wystąpienie anemii było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo (RR=1,80; 95%CI: 1,17; 2,77; p=0,007).

Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemiote- rapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Data odcięcia danych: kohorta dMMR - 16.12.2022 r.; kohorta pMMR - 06.12.2022 r.									
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia									
Jakiegokolwiek AE	365	382	95,5	358	377	95,0	1,01 (0,97; 1,04) p=0,703	-	-
Zmęczenie	225	382	58,9	197	377	52,3	1,13 (0,99; 1,28) p=0,066	-	-
Anemia	178	382	46,6	162	377	43,0	1,08 (0,93; 1,27) p=0,316	-	-
Łysienie	163	382	42,7	167	377	44,3	0,96 (0,82; 1,13) p=0,651	-	-
Nudności	146	382	38,2	129	377	34,2	1,12 (0,92; 1,35) p=0,252	-	-
Obwodowa neu- ropatia czuciowa	117	382	30,6	113	377	30,0	1,02 (0,82; 1,27) p=0,844	-	-
Zaparcia	112	382	29,3	90	377	23,9	1,23 (0,97; 1,56) p=0,091	-	-
Biegunka	110	382	28,8	103	377	27,3	1,05 (0,84; 1,32) p=0,651	-	-
Neuropatia obwo- dowa	98	382	25,7	86	377	22,8	1,12 (0,87; 1,45) p=0,361	-	-
Zmniejszona liczba białych krwinek	97	382	25,4	107	377	28,4	0,89 (0,71; 1,13) p=0,353	-	-
Zmniejszona liczba płytek krwi	93	382	24,3	77	377	20,4	1,19 (0,91; 1,56) p=0,196	-	-
Zmniejszona liczba neutrofili	87	382	22,8	81	377	21,5	1,06 (0,81; 1,38) p=0,669	-	-
Bóle stawów	80	382	20,9	97	377	25,7	0,81 (0,63; 1,06) p=0,120	-	-
Zmniejszony ape- tyt	66	382	17,3	65	377	17,2	1,00 (0,73; 1,37) p=0,989	-	-
Zmniejszona liczba limfocytów	62	382	16,2	60	377	15,9	1,02 (0,74; 1,41) p=0,906	-	-
Bóle mięśni	61	382	16,0	52	377	13,8	1,16 (0,82; 1,63) p=0,401	-	-
Wymioty	48	382	12,6	37	377	9,8	1,28 (0,85; 1,92) p=0,231	-	-
Świąd	47	382	12,3	34	377	9,0	1,36 (0,90; 2,07) p=0,145	-	-
Wysypka	44	382	11,5	25	377	6,6	1,74 (1,09; 2,78) p=0,021	0,05 (0,01; 0,09) p=0,019	20,46 NNT (11,17; 122,28) NNT
Wysypka grud- kowo-plamista	43	382	11,3	17	377	4,5	2,50 (1,45; 4,30) p=0,001	0,07 (0,03; 0,11) p<0,001	14,82 NNT (9,48; 33,92) NNT
Zwiększenie ak- tywności amino- transferazy alani- nowej	42	382	11,0	31	377	8,2	1,34 (0,86; 2,08) p=0,197	-	-

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemiote- rapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Reakcja związana z infuzją	42	382	11,0	43	377	11,4	0,96 (0,65; 1,44) p=0,858	-	-
Hipomagnezemia	41	382	10,7	34	377	9,0	1,19 (0,77; 1,83) p=0,430	-	-
Niedoczynność tarczycy	41	382	10,7	11	377	2,9	3,68 (1,92; 7,05) p<0,001	0,08 (0,04; 0,11) p<0,001	12,80 NNT (8,81; 23,38) NNT
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	40	382	10,5	18	377	4,8	2,19 (1,28; 3,76) p=0,004	0,06 (0,02; 0,09) p=0,003	17,55 NNT (10,59; 51,36) NNT
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	39	382	10,2	12	377	3,2	3,21 (1,71; 6,03) p<0,001	0,07 (0,04; 0,11) p<0,001	14,23 NNT (9,49; 28,48) NNT
Ból kończyn	37	382	9,7	26	377	6,9	1,40 (0,87; 2,27) p=0,166	-	-
Podwyższony poziom fosfatazy alkalicznej we krwi	35	382	9,2	33	377	8,8	1,05 (0,66; 1,65) p=0,844	-	-
Duszność	34	382	8,9	28	377	7,4	1,20 (0,74; 1,94) p=0,459	-	-
Ból głowy	32	382	8,4	22	377	5,8	1,44 (0,85; 2,42) p=0,176	-	-
Hiponatremia	32	382	8,4	14	377	3,7	2,26 (1,22; 4,16) p=0,009	0,05 (0,01; 0,08) p=0,007	21,44 NNT (12,45; 77,36) NNT
Hipokaliemia	31	382	8,1	39	377	10,3	0,78 (0,50; 1,23) p=0,290	-	-
Zapalenie jamy ustnej	31	382	8,1	15	377	4,0	2,04 (1,12; 3,72) p=0,020	0,04 (0,01; 0,08) p=0,016	24,18 NNT (13,31; 131,37) NNT
Zawroty głowy	30	382	7,9	28	377	7,4	1,06 (0,64; 1,73) p=0,825	-	-
Parestezja	27	382	7,1	27	377	7,2	0,99 (0,59; 1,65) p=0,960	-	-
Zaburzenia smakowe	26	382	6,8	29	377	7,7	0,88 (0,53; 1,47) p=0,638	-	-
Ból kości	25	382	6,5	26	377	6,9	0,95 (0,56; 1,61) p=0,846	-	-
Oslabienie mięśni	25	382	6,5	20	377	5,3	1,23 (0,70; 2,18) p=0,471	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3									
Jakiegokolwiek AE	172	382	45,0	120	377	31,8	1,41 (1,18; 1,70) p<0,001	0,13 (0,06; 0,20) p<0,001	7,58 NNT (4,99; 15,77) NNT
Anemia	53	382	13,9	29	377	7,7	1,80 (1,17; 2,77) p=0,007	0,06 (0,02; 0,11) p=0,006	16,18 NNT (9,46; 55,73) NNT
Zmniejszona liczba neutrofili	42	382	11,0	39	377	10,3	1,06 (0,70; 1,60) p=0,772	0,01 (-0,04; 0,05) p=0,772	153,86 NNT (26,72 NNH; 19,83 NNT)

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zmniejszona liczba białych krwinek	26	382	6,8	23	377	6,1	1,12 (0,65; 1,92) p=0,693	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,692	141,75 NNT (35,85 NNH; 23,81 NNT)
Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.									
AE związane z leczeniem	379	391	96,9	373	388	96,1	1,01 (0,98; 1,04) p=0,543	-	-
AE związane z leczeniem o 3-5 stopniu nasilenia	195	391	49,9	132	388	34,0	1,47 (1,24; 1,74) p<0,001	0,16 (0,09; 0,23) p<0,001	6,31 NNT (4,41; 11,10) NNT
AE - (ang. <i>adverse event</i>) zdarzenie niepożądane									

4.4.1.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentek z nowozdiagnozowanym, pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem trzonu macicy leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w porównaniu do pacjentek z grupy kontrolnej. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=1,78; 95%CI: 1,39; 2,29; p<0,001). Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 132 (34,6%) pacjentek z grupy pembrolizumabu i u 73 (19,4%) pacjentek z grupy placebo (Tab. 36). Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych ocenianych w badaniu NRG-GY018 nie wystąpiło z częstością ≥5%.

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, część z nich była powiązana ze stosowanym leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 82 (21,5%) pacjentek z grupy pembrolizumabu i u 43 (11,4%) z grupy placebo. Ich ryzyko wystąpienia było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo (RR=1,88; 95%CI: 1,34; 2,65; p<0,001). Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie wystąpiły z częstością ≥5%.

Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: ciężkie zdarzenia niepożądane (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024)*.

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek ciężkie AE	132	382	34,6	73	377	19,4	1,78 (1,39; 2,29) p<0,001	0,15 (0,09; 0,21) p<0,001	6,58 NNT (4,67; 11,14) NNT
Jakiegokolwiek ciężkie AE związane z leczeniem	82	382	21,5	43	377	11,4	1,88 (1,34; 2,65) p<0,001	0,10 (0,05; 0,15) p<0,001	9,94 NNT (6,54; 20,66) NNT
AE - (ang. <i>adverse event</i>) zdarzenie niepożądane									
* Data zamknięcia bazy danych dla NRG-GY018: 16 grudnia 2022 r. dla uczestników dMMR i 06 grudnia 2022 r. dla uczestników pMMR.									

4.4.1.5 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W badaniu NRG-GY018 w trakcie wykonywania analizy bezpieczeństwa, odnotowywano zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w zależności od stopnia nasilenia przedstawiono w Tab. 37.

Łącznie jakiekolwiek zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania i dowolnego stopnia wystąpiły u 34,8% pacjentek leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do 21,6% pacjentek leczonych wyłącznie chemioterapią (kohorta dMMR: 38,5% pacjentek z grupy pembrolizumabu vs 26,4% pacjentek z grupy placebo; kohorta pMMR: 33,3% pacjentek z grupy pembrolizumabu vs 19,7% pacjentek z grupy placebo). Zdarzenia niepożądane trzeciego lub wyższego stopnia wystąpiły u 14,9% pacjentek z grupy pembrolizumabu w porównaniu do 3,4% pacjentek z grupy placebo.

Stosowanie pembrolizumabu w populacji ogólnej wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia (RR=1,61; 95%CI: 1,27; 2,04; $p<0,001$), niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=2,96; 95%CI: 1,74; 5,03; $p<0,001$) i nadczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR= 2,33; 95%CI: 1,17; 4,65; $p=0,016$). W kohorcie dMMR leczenie pembrolizumabem wiązało się z istotnie statystycznym większym ryzykiem wystąpienia nadczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR= 9,72; 95%CI: 1,27; 74,66; $p=0,029$). Z kolei w kohorcie pMMR stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=5,25; 95%CI: 2,38; 11,57; $p<0,001$).

Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (Eskander 2023).

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
<i>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia</i>															
Jakiegol- wiek AE	42 (38,5)	28 (26,4)	1,46 (0,98; 2,17) p=0,062	-	-	92 (33,3)	54 (19,7)	1,69 (1,26; 2,26) p<0,001	0,14 (0,06; 0,21) p<0,001	7,34 (4,78; 15,78) NNT	134 (34,8)	82 (21,6)	1,61 (1,27; 2,04) p<0,001	0,13 (0,07; 0,20) p<0,001	7,56 (5,12; 14,45) NNT
Reakcja infuzyjna	16 (14,7)	16 (15,1)	0,97 (0,51; 1,84) p=0,932	-	-	41 (14,9)	35 (12,8)	1,16 (0,76; 1,77) p=0,480	-	-	57 (14,8)	51 (13,4)	1,10 (0,78; 1,57) p=0,583	-	-
Niedo- czynność tarczycy	14 (12,8)	10 (9,4)	1,36 (0,63; 2,93) p=0,430	-	-	37 (13,4)	7 (2,6)	5,25 (2,38; 11,57) p<0,001	0,11 (0,06; 0,15) p<0,001	9,22 (6,54; 15,58) NNT	51 (13,2)	17 (4,5)	2,96 (1,74; 5,03) p<0,001	0,09 (0,05; 0,13) p<0,001	11,40 (7,85; 20,83) NNT
Nadczyn- ność tar- czycy	10 (9,2)	1 (0,9)	9,72 (1,27; 74,66) p=0,029	0,08 (0,03; 0,14) p=0,005	12,15 (7,17; 39,88) NNT	16 (5,8)	10 (3,6)	1,59 (0,73; 3,44) p=0,240	-	-	26 (6,8)	11 (2,9)	2,33 (1,17; 4,65) p=0,016	0,04 (0,01; 0,07) p=0,012	25,92 (14,54; 119,37) NNT
Zapalenie okrężnicy	7 (6,4)	0 (0,0)	14,59 (0,84; 252,34) p=0,065	-	-	4 (1,4)	4 (1,5)	0,99 (0,25; 3,93) p=0,992	-	-	11 (2,9)	4 (1,1)	2,71 (0,87; 8,45) p=0,085	-	-
Zapalenie płuc	3 (2,8)	2 (1,9)	1,46 (0,25; 8,45) p=0,085	-	-	2 (0,7)	1 (0,4)	1,99 (0,18; 23,8) p=0,052	-	-	5 (1,3)	3 (0,8)	1,65 (0,40; 6,8) p=0,430	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
			8,56 p=0,676					21,77 p=0,575					6,84 p=0,493		
Nietole- rancja glukozy	2 (1,8)	0 (0,0)	4,86 (0,24; 100,14) p=0,305	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	2 (0,5)	0 (0,0)	4,94 (0,24; 102,46) p=0,302	-	-
Ostre uszkod- zenie nerek	2 (1,8)	2 (1,9)	0,97 (0,14; 6,78) p=0,978	-	-	5 (1,8)	1 (0,4)	4,96 (0,58; 42,21) p=0,142	-	-	7 (1,8)	3 (0,8)	2,30 (0,60; 8,84) p=0,224	-	-
Niewy- dolność wątroby	1 (0,9)	0 (0,0)	2,92 (0,12; 70,85) p=0,510	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	1 (0,3)	0 (0,0)	2,96 (0,12; 72,47) p=0,506	-	-
Zapalenie mięśni	1 (0,9)	1 (0,9)	0,97 (0,06; 15,35) p=0,984	-	-	1 (0,4)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 72,80) p=0,503	-	-	2 (0,5)	1 (0,3)	1,97 (0,18; 21,68) p=0,578	-	-
Zapalenie przysadki mózgo- wej	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	2 (0,7)	0 (0,0)	4,96 (0,24; 102,93) p=0,300	-	-	2 (0,5)	0 (0,0)	4,94 (0,24; 102,46) p=0,302	-	-
Zapalenie trzustki	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	1 (0,4)	0 (0,0)	2,98 (0,12; 72,80) p=0,503	-	-	1 (0,3)	0 (0,0)	2,96 (0,12; 72,47) p=0,506	-	-
Niewy- dolność nadner- czy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	4 (1,4)	1 (0,4)	3,97 (0,45; 35,30) p=0,216	-	-	4 (1,0)	1 (0,3)	3,95 (0,44; 35,16) p=0,218	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
<i>Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia</i>															
Jakiegol- wiek AE	9 (8,3)	6 (5,7)	1,46 (0,54; 3,96) p=0,458	-	-	10 (3,6)	7 (2,6)	1,42 (0,55; 3,67) p=0,472	-	-	19 (4,9)	13 (3,4)	1,44 (0,72; 2,88) p=0,299	-	-
Reakcja infuzyjna	4 (3,7)	3 (2,8)	1,30 (0,30; 5,66) p=0,730	-	-	4 (1,4)	5 (1,8)	0,79 (0,22; 2,93) p=0,729	-	-	8 (2,1)	8 (2,1)	0,99 (0,37; 2,60) p=0,979	-	-
Niedo- czynność tarczycy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Nadczyn- ność tar- czycy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Zapalenie okreżnicy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	1 (0,4)	0,33 (0,01; 8,09) p=0,498	-	-	0 (0,0)	1 (0,3)	0,33 (0,01; 8,05) p=0,496	-	-
Zapalenie płuc	2 (1,8)	1 (0,9)	1,94 (0,18; 21,13) p=0,585	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	2 (0,5)	1 (0,3)	1,97 (0,18; 21,68) p=0,578	-	-
Nietole- rancja glukozy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Ostre uszkod- zenie nerek	2 (1,8)	2 (1,9)	0,97 (0,14; 6,78) p=0,978	-	-	5 (1,8)	1 (0,4)	4,96 (0,58; 42,21) p=0,142	-	-	7 (1,8)	3 (0,8)	2,30 (0,60; 8,84) p=0,224	-	-

AE	Kohorta dMMR					Kohorta pMMR					Ogółem				
	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=109)	Placebo + che- miote- rapia (N=106)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=276)	Placebo + che- miote- rapia (N=274)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)	Pembro- lizumab + che- miote- rapia (N=385)	Placebo + che- miote- rapia (N=380)	RR (95% CI), p- value	RD (95% CI), p- value	NNH (95% CI)
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				n (%)	n (%)			
Niewy- dolność wątroby	1 (0,9)	0 (0,0)	2,92 (0,12; 70,85) p=0,510	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	1 (0,3)	0 (0,0)	2,96 (0,12; 72,47) p=0,506	-	-
Zapalenie mięśni	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Zapalenie przysadki mózgo- wej	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	2 (0,7)	0 (0,0)	4,96 (0,24; 102,93) p=0,300	-	-	2 (0,5)	0 (0,0)	4,94 (0,24; 102,46) p=0,302	-	-
Zapalenie trzustki	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-
Niewy- dolność nadner- czy	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1,42 (0,55; 3,67) p=0,472	-	-	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-	-

4.4.1.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

Do dnia odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności (16.12.2022 dla kohorty dMMR, 06.12.2022 dla kohorty pMMR), zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zgłoszono łącznie u 10 (1,3%) pacjentek z badania NRG-GY018. Zgony zaobserwowano u 3 (1,4%) pacjentek w kohorcie dMMR i obejmowały one po jednym zatrzymaniu akcji serca, posocznicy i krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Jedna z tych pacjentek była w grupie pembrolizumabu, a dwie pozostałe w grupie placebo. Związek zdarzeń zgonu z podanym leczeniem pembrolizumabem, został uznany przez lekarza prowadzącego za mało prawdopodobny. W kohorcie pMMR u 7 (1,5%) pacjentek zaobserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (5 (1,8%) w grupie pembrolizumabu i 2 (0,7%) w grupie placebo), które obejmowały sepsę u 2 (0,7%) pacjentek, zachorowanie na COVID-19 u 2 (0,7%) pacjentek, zatrzymanie akcji serca u 1 (0,4%) pacjentki oraz niedrożność jelita cienkiego u 1 (0,4%) pacjentki lub nagły zgon nieokreślony inaczej u 1 (0,4%) pacjentki. Zatrzymanie akcji serca 5. stopnia uznano za związane z pembrolizumabem u 1 (0,2%) pacjentki w kohorcie pMMR.

Nieplanowana analiza opisowa przedstawiała dane z dłuższego o 9 miesięcy czasu obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy skuteczności. Do dnia daty odcięcia danych (18.08.2023 r.) odnotowano łącznie 14 (1,8%) zgonów wśród pacjentek biorących udział w badaniu NRG-GY018. Dziesięć (2,6%) z nich zaobserwowano w kohorcie dMMR a 4 (1,0%) w kohorcie pMMR. Wśród tych zdarzeń można wyróżnić zatrzymanie akcji serca (3 w kohorcie dMMR - 0,8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2 w kohorcie dMMR - 0,5% i 1 w kohorcie pMMR - 0,3%), zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podawania (2 w kohorcie dMMR - 0,5%) i różnego rodzaju zakażenia, w tym COVID-19, sepsa i wstrząs septyczny (3 w kohorcie dMMR - 0,8% i 3 w kohorcie pMMR - 0,8%). Wśród tych zdarzeń, 2 (0,3%) zdarzenia zatrzymania akcji serca i 1 (0,1%) zdarzenie wystąpienia sepsy uznano za związane z zastosowanym schematem terapii.

Przyczyny zgonów w badaniu NRG-GY018 z 2 okresów obserwacji zostały przedstawione w Tab. 38. Z kolei zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, które powiązano ze stosowaniem danej terapii przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 38. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemio- terapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Pierwotna analiza skuteczności (data odcięcia danych: 16.12.2022 dla kohorty dMMR, 06.12.2022 dla ko- horty pMMR)									
Zaburzenia pracy serca									
Zatrzymanie akcji serca	1	382	0,3	0	377	0,0	2,96 (0,12; 72,46) p=0,506	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe									
Niedrożność jelita cienkiego	1	382	0,3	0	377	0,0	2,96 (0,12; 72,46) p=0,506	-	-
Krwotok z dol- nego odcinka przewodu pokar- mowego	0	382	0,0	1	377	0,3	0,33 (0,01; 8,05) p=0,496	-	-
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podawania									

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemio- terapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zgon	2	382	0,5	0	377	0,0	4,93 (0,24; 102,45) p=0,302	-	-
Infekcje i zakażenia									
COVID-19	2	382	0,5	0	377	0,0	4,93 (0,24; 102,45) p=0,302	-	-
Sepsa	0	382	0,0	2	377	0,5	0,20 (0,01; 4,10) p=0,294	-	-
Szok septyczny	0	382	0,0	1	377	0,3	0,33 (0,01; 8,05) p=0,496	-	-
<i>Nieplanowana analiza opisowa (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.)</i>									
Zaburzenia pracy serca									
Zatrzymanie akcji serca	3	391	0,8	0	388	0,0	6,95 (0,36; 134,04) p=0,199	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe									
Niedrożność jelita cienkiego	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-
Krwotok z dol- nego odcinka przewodu pokar- mowego	0	391	0,0	1	388	0,3	0,33 (0,01; 8,10) p=0,498	-	-
Złośliwa niedroż- ność przewodu pokarmowego	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-
Zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podawania									
Zgon	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Infekcje i zakażenia									
COVID-19	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Sepsa	1	391	0,3	2	388	0,5	0,50 (0,05; 5,45) p=0,566	-	-
Szok septyczny	0	391	0,0	1	388	0,3	0,33 (0,01; 8,10) p=0,498	-	-

Tab. 39. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane ze stosowanym leczeniem (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemio- terapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Pierwotna analiza skuteczności (data odcięcia danych: 16.12.2022 dla kohorty dMMR, 06.12.2022 dla ko- horty pMMR)									
Zaburzenia pracy serca									
Zatrzymanie akcji serca	1	382	0,3	0	377	0,0	2,96 (0,12; 72,46) p=0,506	-	-

Zdarzenie niepo- żądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemio- terapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-va- lue	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Infekcje i zakażenia									
Sepsa	0	382	0,0	1	377	0,3	0,33 (0,01; 8,05) p=0,496	-	-
Szok septyczny	0	382	0,0	1	377	0,3	0,33 (0,01; 8,05) p=0,496	-	-
Nieplanowana analiza opisowa (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.)									
Zaburzenia pracy serca									
Zatrzymanie akcji serca	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Infekcje i zakażenia									
Sepsa	1	391	0,3	1	388	0,3	0,99 (0,06; 15,81) p=0,996	-	-
Szok septyczny	0	391	0,0	1	388	0,3	0,33 (0,01; 8,10) p=0,498	-	-

4.4.1.7 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję

W publikacji Eskander 2025, która przedstawia analizę *ad hoc* dla badania NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) opisano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję, wywołane przez zastosowane leczenie badane lub kontrolne (Tab. 40).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję wystąpiły u 39,6% pacjentek z grupy badanej i u 26,3% pacjentek z grupy kontrolnej. Zdarzenia niepożądane trzeciego lub wyższego stopnia wystąpiły u 9,7% pacjentek z grupy pembrolizumabu w porównaniu do 4,1% pacjentek z grupy placebo.

Stosowanie pembrolizumabu w populacji ogólnej wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję (RR=1,51; 95%CI: 1,23; 1,85; p<0,001), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o 3-5 stopniu nasilenia (RR=2,36; 95%CI: 1,34; 4,15; p=0,003), niedoczynności tarczycy (RR=3,57; 95%CI: 2,05; 6,22; p<0,001) i nadczynności tarczycy (RR=3,18; 95%CI: 1,58; 6,37; p=0,001).

Tab. 40. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję (Eskander 2025).

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
AE o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję	155	391	39,6	102	388	26,3	1,51 (1,23; 1,85) p<0,001	0,13 (0,07; 0,20) p<0,001	7,49 NNT (5,03; 14,66) NNT
AE o podłożu immunologicznym i	38	391	9,7	16	388	4,1	2,36 (1,34; 4,15) p=0,003	0,06 (0,02; 0,09) p=0,002	17,87 NNT (10,95; 48,67) NNT

Zdarzenie nie-pożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
reakcje na infuzję o 3-5 stopniu nasilenia									
Reakcje na infuzję	74	391	18,9	72	388	18,6	1,02 (0,76; 1,37) p=0,895	-	-
Niedoczynność tarczycy	54	391	13,8	15	388	3,9	3,57 (2,05; 6,22) p<0,001	0,10 (0,06; 0,14) p<0,001	10,06 NNT (7,21; 16,60) NNT
Nadczynność tarczycy	32	391	8,2	10	388	2,6	3,18 (1,58; 6,37) p=0,001	0,06 (0,02; 0,09) p<0,001	17,84 NNT (11,43; 40,56) NNT
Ciężkie reakcje skórne	15	391	3,8	6	388	1,5	2,48 (0,97; 6,33) p=0,057	-	-
Zapalenie okrężnicy	8	391	2,0	3	388	0,8	2,65 (0,71; 9,90) p=0,148	-	-
Niewydolność nadnerczy	5	391	1,3	1	388	0,3	4,96 (0,58; 42,28) p=0,143	-	-
Zapalenie płuc	5	391	1,3	2	388	0,5	2,48 (0,48; 12,71) p=0,276	-	-
Zapalenie mięśni	3	391	0,8	1	388	0,3	2,98 (0,31; 28,50) p=0,344	-	-
Zapalenie błony naczyniowej oka	3	391	0,8	1	388	0,3	2,98 (0,31; 28,50) p=0,344	-	-
Zapalenie błony śluzowej żołądka	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Zapalenie przyśadki	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Zespół miasteczniczy	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Zapalenie nerek	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Cukrzyca typu 1	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Zapalenie tarczycy	2	391	0,5	0	388	0,0	4,96 (0,24; 103,02) p=0,301	-	-
Zapalenie naczyń	2	391	0,5	1	388	0,3	1,98 (0,18; 21,80) p=0,575	-	-
Zapalenie mózgu	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-
Zespół Guillaina-Barre'a	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab + chemioterapia			Placebo + chemioterapia			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zapalenie mięśnia sercowego	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-
Zapalenie trzustki	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-
Sarkoidoza	1	391	0,3	0	388	0,0	2,98 (0,12; 72,86) p=0,504	-	-
AE - (ang. <i>adverse event</i>) zdarzenie niepożądane									

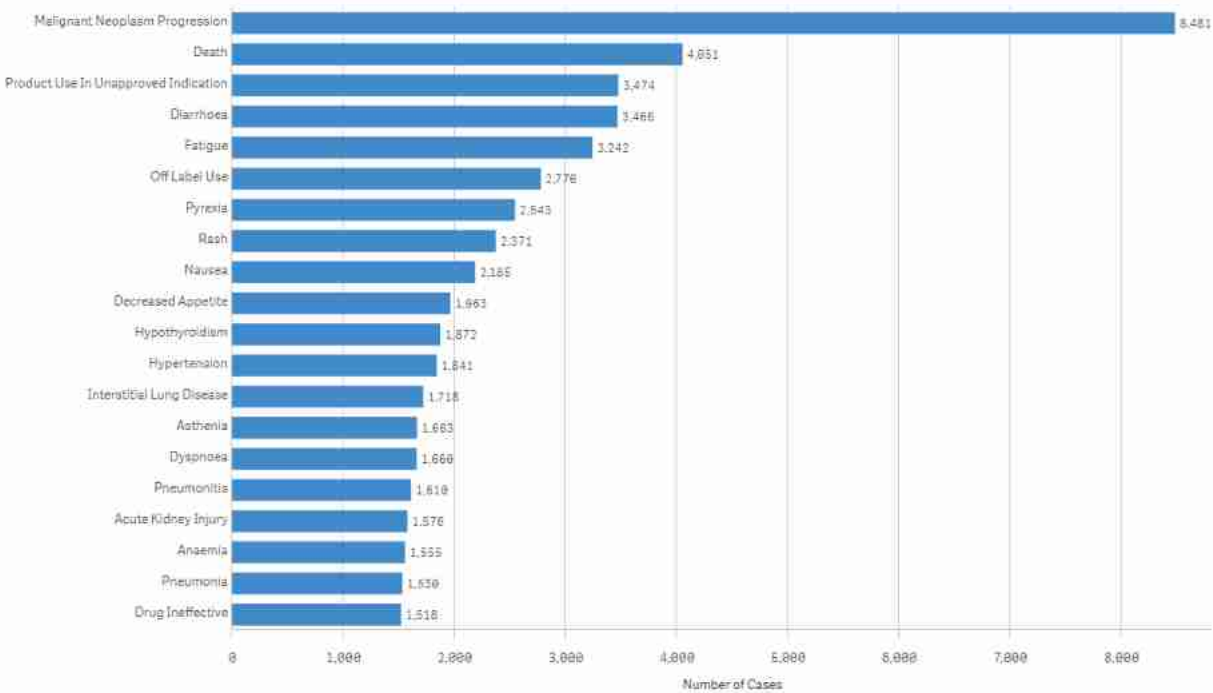
4.5 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 18.11.2024 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie opublikowano dodatkowych informacji o bezpieczeństwie pembrolizumabu.

Na stronie internetowej *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS). Od stycznia do marca 2017 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z toksycznością oczu, w tym utratą wzroku i odwarstwieniem siatkówki (ang. *ocular toxicities including vision loss and retinal detachment*). Od kwietnia do czerwca 2018 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem burzy cytokinowej (ang. *cytokine release syndrome*) oraz gruźlicą (ang. *tuberculosis*). Od stycznia do marca 2021 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu ze sklerodermą (ang. *scleroderma*) oraz ze stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *cholangitis sclerosing*), od kwietnia do czerwca tego samego roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z martwiczym zapaleniem powięzi (ang. *necrotizing fasciitis*), a od lipca do września zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z zespołem rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*). Od kwietnia do czerwca 2022 roku zgłoszono informacje o potencjalnym związku pembrolizumabu z rogowiakiem kolczystokomórkowym (ang. *keratoacanthoma*). Jak wskazują informacje aktualne na dzień 18.11.2024 roku, FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych (FAERS).

W latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 64 165 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Keytruda®. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2023 roku - 14 180 (22,1%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat - 25 405 przypadków zdarzeń niepożądanych (39,6%). Dla 17 165 przypadków (26,8%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2014-2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (12,7%), zgonu (6,1%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (5,3%). Na Ryc. 18 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u ≥ 1 500 pacjentów (FAERS 2024).

Ryc. 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2024).



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

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

Tab. 41. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na listopad 2024, *VigiBase* 2024).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2009
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5 298 (3%)
Zaburzenia serca	3 705 (2%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	95 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	296 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	8 974 (6%)
Zaburzenia wzroku/oka	1 633 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13 708 (8%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21 100 (13%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5 264 (3%)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 919 (1%)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Pembrolizumab
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	7 343 (5%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	14 811 (9%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	8 651 (5%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 767 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 545 (4%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	13 257 (8%)
Zaburzenia układu nerwowego	7 772 (5%)
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	23 (0%)
Problemy z produktem leczniczym	412 (0%)
Zaburzenia psychiczne	1 996 (1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4 524 (3%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	435 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego	11 998 (7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 953 (6%)
Zaburzenia społeczne	515 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	2 723 (2%)
Zaburzenia naczyniowe	3 213 (2%)

W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, odnalezione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Keytruda® (ChPL Keytruda®).

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne NRG-GY018 dotyczące leczenia pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawracającego raka trzonu macicy u dorosłych kobiet, za pomocą pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, a następnie stosowanego w monoterapii, w porównaniu placebo skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, a następnie stosowanym w monoterapii (w badaniu chemioterapię skojarzono z placebo). Badanie NRG-GY018 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych domenach wg Cochrane.

Jednym z ograniczeń tej analizy jest mała liczba badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium. W toku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Przyczyną powyższego może być fakt, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią został zarejestrowany stosunkowo niedawno tj. w USA w styczniu 2024 r., a w Europie w dniu 21.10.2024 r. Nie należy się zatem spodziewać na ten moment wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. W przeglądzie systematycznym odnaleziono badania wtórne, w których autorzy pozytywnie wypowiadali się na temat stosowania inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w połączeniu z chemioterapią (w tym pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem), ze względu na ich znaczną skuteczność w poprawie wyników leczenia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi. Odnaleziono także jedno badanie jednoramienne II fazy (Barber 2022), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem wśród pacjentek z pierwotnie zaawansowanym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem endometrium. Badanie to nie zostało włączone do przeglądu głównego ze względu na niewłaściwy schemat leczenia pembrolizumabem (brak stosowania pembrolizumabu w monoterapii po zakończeniu leczenia skojarzonego) oraz niewłaściwe dawkowanie karboplatyny (w badaniu NRG-GY018 - AUC5 vs badanie Barber 2022 - AUC6). Badanie to dostarczało dodatkowych informacji na temat skuteczności terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, w związku czym zostało ono omówione w dyskusji.

Analiza kliniczna została oparta na wynikach pierwotnej analizy skuteczności z badania NRG-GY018, w którym populacja została podzielona na dwie kohorty: dMMR, pMMR (data odcięcia danych: 16.12.2022 r. dla kohorty dMMR; 06.12.2022 r.). Wyniki tego badania przedstawiono w publikacji Eskander 2023. Dodatkowo skuteczność opisano również na podstawie wyników z Eskander 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024, a dokładniej z nieplanowanej analizy opisowej (analiza *ad hoc*), przygotowanej na prośbę CHMP. Według autorów publikacji Eskander 2023, ograniczeniem badania NRG-GY018 jest stosunkowo krótki czas trwania obserwacji (kohorta dMMR: 12 mies.; kohorta pMMR: 7,9 mies.). Choć kryteria określone w protokole zostały spełnione dla pierwotnej analizy skuteczności przeżycia wolnego od progresji zarówno w kohorcie dMMR, jak i pMMR, monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności było w toku. W trakcie powstawania pierwotnej analizy skuteczności, wyniki dla przeżycia całkowitego były niedojrzałe, ale należy przypomnieć, że osobna analiza dotycząca przeżycia całkowitego jest w planach. Autorzy publikacji Eskander 2023 zwracają uwagę, że wyniki

badania NRG-GY018 pokazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią i kontynuowany jako terapia podtrzymująca prowadził do znacznie dłuższego przeżycia wolnego od progresji niż placebo u pacjentek z rakiem endometrium dMMR i pMMR.

Należy zauważyć również, że w odnalezionych publikacjach, które przedstawiają wyniki dla analizy pośredniej (Eskander 2023, Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024), są podane różne mediany czasu obserwacji dla kohort dMMR i pMMR, ale daty odcięcia danych są takie same (data odcięcia danych: 16.12.2022 r. dla kohorty dMMR; 06.12.2022 r.). Co więcej, w publikacji Eskander 2023 i Eskander 2025 są podane różne liczby populacji w poszczególnych kohortach co ma wpływ na końcowe wyniki skuteczności, a dokładniej wyniki PFS dla obu kohort. Autorzy publikacji Eskander 2025 odnieśli się do tego faktu i przedstawili powód tych różnic. Różnice w metodologii statystycznej zastosowanej w Eskander 2025 w porównaniu z Eskander 2023 (na przykład podejście do kategoryzacji w celu rozdzielania pacjentów na kohorty pMMR i dMMR oraz szczegóły metodologii statystycznej) były spowodowane zwiększoną harmonizacją z zastosowanymi podejściami analitycznymi dla innych rejestracyjnych badań KEYNOTE oceniających pembrolizumab, które stosowały zasady ITT i nie skutkowało to znaczącymi różnicami w wartościach liczbowych lub wnioskach z badania.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak wyników skuteczności dla populacji ogólnej z badania NRG-GY018 w publikacji głównej (Eskander 2023). W badaniu NRG-GY018 kobiety zostały podzielone na dwie kohorty w zależności od statusu MMR i w tych grupach zostały poddane randomizacji.

Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od tego czy oceniano skuteczność dla populacji ogólnej lub kohorty dMMR albo pMMR, stosowanie pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem wykazywało przewagę w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium w stosunku do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem. Na podstawie wyników badania zaprojektowanego w taki sposób uprawnione jest wnioskowanie o statystycznie istotnym, korzystnym wpływie pembrolizumabu na przeżycie w obydwu badanych kohortach niezależnie.

Za kolejne ograniczenie można uznać brak osiągnięcia istotności statystycznej przy ocenie przeżycia całkowitego zarówno w trakcie trwania analizy pośredniej jak i analizy *ad hoc*. Należy wspomnieć, że Komitet Monitorujący Dane zalecił odśledzenie sponsora, badaczy i pacjentek na przydział do danej grupy leczenia. Konsekwencją tego była rezygnacja z placebo części pacjentek z grupy kontrolnej i otrzymanie przez nie immunoterapii po zakończeniu badania. Ze względu na prowadzenie badania NRG-GY018 w regionach, w których istnieje powszechny dostęp do immunoterapii, zgodnie z oczekiwaniami część pacjentek otrzymała immunoterapię w kolejnej linii leczenia po wystąpieniu progresji, zwłaszcza w grupie kontrolnej. W związku z powyższym trudno uzyskać istotne statystycznie wyniki w odniesieniu do analizy OS. Niemniej jednak analiza wrażliwości uwzględniająca tę rozbieżność nadal sugerowała korzystny wpływ na OS po dodaniu pembrolizumabu do chemioterapii.

Pewnym ograniczeniem dostępnych danych są wyniki dotyczące jakości życia pacjentek w badaniu NRG-GY018. Ze względu na niewystarczającą moc statystyczną dla oceny tego punktu końcowego w grupie dMMR, w badaniu założono, że jakość życia zostanie oceniona wyłącznie w kohorcie pMMR, z pominięciem kohorty dMMR. Pomimo tego, że kohorta pMMR była liczniejsza niż kohorta dMMR, nie wiadomo czy status MMR może mieć wpływ na jakość życia pacjentek po zastosowaniu analizowanej terapii.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium, wśród dorosłych pacjentek kwalifikujących się do leczenia układowego.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku (Rozporządzenie MZ 2023). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do dnia 06.05.2025, zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy (NRG-GY018) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w I linii leczenia pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium, w porównaniu do leczenia chemioterapią karboplatiną i paklitakselem, które w badaniu skojarzono z placebo. Populację stanowiły dorosłe pacjentki z rakiem trzonu macicy o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego. U wszystkich pacjentek zdiagnozowano nowotwór w stadium III lub IVA - dla nowotworu mierzalnego lub w stadium IVB lub nawrotowego raka endometrium z chorobą mierzalną lub bez. Pacjentki podzielono na dwie kohorty w zależności od tego, czy miały upośledzoną naprawę nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) czy prawidłowo funkcjonujący system naprawy niesparowanych nukleotydów (pMMR). Randomizacja do grupy badanej była stratyfikowana według statusu MMR, stanu sprawności ECOG (0, 1 lub 2) i otrzymania poprzedniej chemioterapii adjuwantowej (tak lub nie).

Wyniki skuteczności z badania NRG-GY018, zostały opisane w tej analizie klinicznej na podstawie obserwacji populacji określonej jako ITT, która została podzielona na dwie kohorty: dMMR i pMMR. W skład tej populacji wchodziły wszystkie pacjentki poddane randomizacji. Wyniki dla populacji ITT, w zależności od kohorty, do której pacjentki zostały przydzielone przed randomizacją, przedstawiono w głównej publikacji oraz suplementie do badania NRG-GY018 (Eskander 2023), a także w analizie *ad hoc* z badania NRG-GY018 (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Łącznie założono, że trakcie trwania badania powstanie kilka analiz pośrednich. Analizy pośrednie miały zostać przeprowadzone po wystąpieniu co najmniej 84 zdarzeń zgonu lub progresji w kohorcie dMMR i co najmniej 196 zdarzeń w kohorcie pMMR. Odcięcie danych dla

kohorty dMMR nastąpiło 16.12.2022 r., a dla kohorty pMMR - 06.12.2022 r. W tym czasie pembrolizumab lub placebo nadal podawano 39,6% pacjentkom z kohorty dMMR i 41,8% pacjentkom z kohorty pMMR. Skuteczność i bezpieczeństwo badanej terapii są wciąż analizowane. Do daty odcięcia danych, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła w kohorcie dMMR 12 mies., a w kohorcie pMMR 7,9 mies. Obie kohorty były oceniane osobno oraz niezależnie od siebie.

W analizie klinicznej opisano wyniki przedstawione w publikacji Eskander 2023, a w przypadku braku danych dla poszczególnych punktów końcowych, wykorzystywano te, które przedstawiono w Eskander 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024. Należy wspomnieć, że w Eskander 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 dostępne są wyniki opracowane na życzenie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Analiza ta jest analizą opisową i nie była planowana (analiza *ad hoc*). Została oparta na wynikach z datą odcięcia danych: 18 sierpnia 2023. Mediana czasu obserwacji dla kohorty dMMR wynosiła 19,2 mies. (zakres: 0,6 - 47,4), a dla kohorty pMMR - 15,3 mies. (zakres: 0,5 - 45,6).

W badaniu NRG-GY018 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 zarówno w populacji kobiet z dMMR jak i w populacji z pMMR. PFS zostało zdefiniowane jako czas od włączenia pacjentki do badania do momentu wystąpienia progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, lub daty ostatniego kontaktu, jeśli nie wystąpiła progresja ani zgon. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: bezpieczeństwo, przeżycie całkowite (OS) oraz jakość życia związana ze zdrowiem. Jakość życia oceniano za pomocą zwalidowanych i czułych instrumentów, w tym *Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial* (FACT-En-TOI), skróconego formularza podskali neurotoksyczności FACT-GOG, skróconego formularza *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS)-Fatigue, skróconego formularza PROMIS-Physical Function oraz jednoelementowej ankiety mierzącej poziom niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej. Ocenę jakości życia przeprowadzono tylko w kohorcie pMMR. Innymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana zgodnie z RECIST 1.1 u pacjentek z mierzalną chorobą i czas trwania odpowiedzi (DOR).

Punktem eksploracyjnym przedstawionym w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 było przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (PFS2).



Bezpieczeństwo pembrolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium oceniono w populacji określonej jako *as treated*. Zdefiniowano ją jako: wszystkie pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leczenia (N=580 w grupie pembrolizumabu; N=581 w grupie placebo).

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjentki, które przystąpiły do badania NRG-GY018 zostały włączone odpowiednio do kohorty dMMR lub pMMR, a następnie w wyniku randomizacji, mogły zostać przydzielone do grupy,

która otrzymywała karboplatinę (w dawce 5 mg/ml/min) z paklitakselem (w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała) w skojarzeniu z pembrolizumabem (w dawce 200 mg) lub placebo przez 6 cykli, po których następowało leczenie podtrzymujące pembrolizumabem (w dawce 400 mg) lub placebo co 6 tygodni przez 14 cykli (maksymalnie można było podać 20 cykli pembrolizumabu lub placebo).

Mediana czasu trwania obserwacji wśród pacjentek z kohorty dMMR wynosiła 12 mies., a w kohorcie pMMR – 7,9 mies. Z Eskander 2025 wynika, że bezpieczeństwo oraz skuteczność są nadal monitorowane wśród 79 pacjentek z kohorty dMMR oraz 229 z kohorty pMMR. Należy wspomnieć, że w Eskander 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 dostępne są wyniki opracowane na życzenie CHMP (analiza *ad hoc*). Analiza ta jest analizą opisową i nie była planowana. Została oparta na wynikach z datą odcięcia danych 18 sierpnia 2023. Mediana czasu obserwacji dla kohorty dMMR wynosi 19,2 mies. (zakres: 0,6-47,4), a dla kohorty pMMR – 15,3 mies. (zakres: 0,5-45,6).

Skuteczność pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem w populacji ogólnej, kohorcie dMMR i kohorcie pMMR

W badaniu NRG-GY018 pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od włączenia pacjentki do badania, do momentu wystąpienia progresji lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, lub daty ostatniego kontaktu, jeśli nie wystąpiła progresja ani zgon. PFS oceniane było przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 zarówno w populacji kobiet z dMMR jak i w populacji z pMMR. Analiza kliniczna została oparta m.in. na wynikach z pierwotnej analizy skuteczności PFS. Wyniki z badania NRG-GY018 dotyczące PFS były następujące:

- w kohorcie dMMR do daty odcięcia danych (16.12.2022 r.):
 - progresję choroby lub zgon odnotowano u 26 (23,2%) pacjentek z grupy pembrolizumabu i u 59 (52,2%) z grupy placebo;
 - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta (95%CI: 30,6; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 7,6 mies. (95%CI: 6,4; 9,9) w grupie placebo;
 - leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem, wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p<0,001) (Eskander 2023);
- w kohorcie pMMR do daty odcięcia danych (06.12.2022 r.):
 - progresję choroby lub zgon odnotowano u 89 (30,7%) pacjentek z grupy pembrolizumabu i u 133 (45,5%) z grupy placebo;
 - mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 13,1 mies. (95%CI: 10,5; 18,8) w grupie pembrolizumabu w porównaniu do 8,7 mies. (95%CI: 8,4; 10,7) w grupie placebo;
 - leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem, wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p<0,001) (Eskander 2023).

Z kolei na podstawie nieplanowanej analizy opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), która przedstawia wyniki PFS z dłuższego okresu obserwacji wiadomo, że progresję choroby lub zgon odnotowano:

- [REDACTED];
- w kohorcie dMMR u 36 (32,7%) pacjentek w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem i 70 (62,5%) w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została uzyskana (95%CI: 30,7; NR), z kolei w grupie placebo mediana wyniosła 8,3 mies. (95%CI: 6,5; 12,7). **Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu o 65% (HR=0,35; 95%CI: 0,23; 0,52; p<0,001) w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią;**
- w kohorcie pMMR u 163 (54,7%) pacjentek w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem i 187 (62,5%) w grupie kontrolnej. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 11,4 mies. (95%CI: 10,9; 15,1) i była wyższa niż w grupie placebo - 10,6 mies. (95%CI: 8,7; 11,3). **Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko progresji choroby lub zgonu o 26% (HR=0,74; 95%CI: 0,60; 0,91; p=0,002) w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024, [REDACTED]).**

Jednym z kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu NRG-GY018 było przeżycie całkowite (OS) oceniane w obu kohortach: dMMR i pMMR (populacje ITT). Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej z badania NRG-GY018:

- w kohorcie dMMR:
 - wystąpiło 10 (9,1%) zgonów w grupie pembrolizumabu i 17 (15,2%) w grupie placebo;
 - mediana przeżycia w kohorcie dMMR nie została osiągnięta w obu grupach (HR=0,55; 95%CI: 0,25; 1,19; p=0,0617) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024);
- w kohorcie pMMR:
 - wystąpiło 45 (15,3%) zgonów w grupie pembrolizumabu i 54 (18,4%) w grupie placebo;
 - mediana przeżycia w kohorcie pMMR wyniosła 28,0 mies. (95%CI: 21,4; nie uzyskano) w grupie pembrolizumabu i 27,4 mies. (95%CI: 19,5; nie uzyskano) w grupie placebo (HR=0,79; 95%CI: 0,53; 1,17; p=0,1157) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).

Dane dotyczące OS z pierwotnej analizy skuteczności były niedojrzałe.

W dodatkowej niezaplanowanej analizie opisowej (analiza *ad hoc*) (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) leczenie pembrolizumabem i chemioterapią wykazało również kierunkowo korzystną poprawę OS w porównaniu z placebo i chemioterapią w populacji ogólnej i obu kohortach:

- w populacji ogólnej do dnia odcięcia danych zaobserwowano [REDACTED]
- w kohorcie dMMR do dnia odcięcia danych zaobserwowano 17 (15,5%) zgonów w grupie pembrolizumabu i 27 (24,1%) w grupie placebo. Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią zmniejszał ryzyko zgonu o 43% (HR=0,57; 95%CI: 0,31; 1,04; p=0,032);
- w kohorcie pMMR odnotowano 77 (25,8%) zgonów w grupie pembrolizumabu i 92 (30,8%) w grupie placebo. Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią zmniejszał ryzyko zgonu o 20% (HR=0,80; 95%CI: 0,59; 1,08; p=0,068) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024, [REDACTED]).

Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była jakość życia pacjentek, które przyjęły analizowaną terapię. Jakość życia oceniano u 588 pacjentek należących do kohorty pMMR oraz u podobnego odsetka pacjentek otrzymujących pembrolizumab lub placebo (odpowiednio 86% i 87%) po 6 tygodniach od randomizacji. W Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 przedstawiono wyniki jakości życia wśród pacjentek z kohorty pMMR. W obu grupach leczonych odnotowano niewielkie pogorszenie wyników w skali FACT-En TOI, skróconej skali PROMIS-Physical Function oraz skróconej skali PROMIS-Fatigue.

W badaniu NRG-GY018 obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana zgodnie z RECIST 1.1 u pacjentek z mierzalną chorobą i czas trwania odpowiedzi (DOR), stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Wyniki dla tych drugorzędowych punktów końcowych zostały przedstawione w Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 [REDACTED].

W odniesieniu do obiektywnej odpowiedzi leczenie, do czasu przeprowadzenia pierwotnej analizy skuteczności, ORR poprawił się w ramieniu pembrolizumabu w obu kohortach pacjentów (dMMR: 77,9% (95%CI: 68,2; 85,8) w grupie pembrolizumabu vs. 69,5% (95%CI: 59,2; 78,5) w grupie placebo i pMMR: 61,4% (95%CI: 54,6; 67,8) w grupie pembrolizumabu vs. 51,5% (95%CI: 44,9; 58,0) w grupie placebo). **Odsetek całkowitych odpowiedzi w kohortach dMMR i pMMR pacjentek z rakiem endometrium był wyższy po skojarzeniu pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem** (kohorta dMMR: 28,4% w grupie pembrolizumabu vs 11,6% w grupie placebo; kohorta pMMR: 10,9% w grupie pembrolizumabu vs 6,8% w grupie placebo). W przypadku nieplanowanej analizy opisowej, po dłuższym czasie obserwacji [REDACTED]

W odniesieniu do badanych kohort ORR był również wyższy w ramieniu pembrolizumabu (kohorta dMMR: 82,1% (95%CI: 72,9; 89,2) w grupie pembrolizumabu vs. 71,6% (95%CI: 61,4; 80,4) w grupie placebo i pMMR: 72,3% (95%CI: 66,0; 78,1) w grupie pembrolizumabu vs. 59,0% (95%CI: 52,5; 65,3) w grupie placebo). **Odsetek całkowitych odpowiedzi w kohortach dMMR i pMMR pacjentek z rakiem endometrium był wyższy po skojarzeniu pembrolizumabu z karboplatiną i paklitakselem** (kohorta dMMR: 31,6% w grupie pembrolizumabu vs 13,7% w grupie placebo; kohorta pMMR: 14,3% w grupie pembrolizumabu vs 8,4% w grupie placebo).

Kolejnym ocenianym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu NRG-GY018 był czas trwania odpowiedzi. Nie są dostępne dane na temat DOR w populacji ogólnej. **Mediana DOR uległa istotnej poprawie w grupie pembrolizumabu: w kohorcie pMMR w grupie badanej mediana wyniosła 7,1 mies., a w grupie placebo 6,4 mies., z kolei w kohorcie dMMR mediana DOR w grupie pembrolizumabu nie została osiągnięta, a w grupie placebo wyniosła 4,4 mies.** W dodatkowej nieplanowanej analizie opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.), mediana DOR w kohorcie pMMR wciąż była wyższa w grupie pembrolizumabu (8,1 mies.) niż w grupie placebo (6,4 mies.). Z kolei w kohorcie dMMR, mediana DOR nie została osiągnięta w grupie pembrolizumabu, a w grupie placebo wyniosła 4,8 mies.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PFS2 zdefiniowane zostało jako czas od randomizacji do progresji choroby w ocenie badacza po rozpoczęciu kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

[Redacted text block]

W odniesieniu do badanych kohort, w kohorcie w kohorcie dMMR progresję choroby lub zgon po kolejnej linii leczenia odnotowano u 18 (16,4%) pacjentek wśród pacjentek z grupy pembrolizumabu, a w grupie placebo - 43 (38,4%). Z kolei w kohorcie pMMR progresję choroby lub zgon po kolejnej linii leczenia odnotowano u 94 (31,5%) zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia w grupie pembrolizumabu i 119 (39,8%) zdarzeń w grupie kontrolnej. Mediana PFS2 w kohorcie dMMR wśród pacjentek z grupy pembrolizumabu nie została osiągnięta (95%CI: NR; NR). Z kolei w grupie placebo, mediana PFS2 wyniosła 42,7 mies. (95%CI: 16,9; NR). W kohorcie pMMR mediana PFS2 wyniosła 28,0 mies. (95%CI: 20,9; NR) w grupie badanej i 19,6 mies. (95%CI: 17,8; 25,8) w grupie kontrolnej. Ryzyko zgonu lub progresji choroby po kolejnej linii leczenia w kohorcie dMMR było istotnie statystycznie niższe o 66% (HR=0,34; 95%CI: 0,19; 0,59; p<0,001) w grupie

125

Tab. 42. Skuteczność leczenia PEM/ChTX w porównaniu do PLA/ChTX w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, na podstawie wyników z badania NRG-GY018.

Punkt końcowy	Kohorta dMMR			Kohorta pMMR			Ogółem		
	Pembrolizumab, n/N (%) / mies.	Placebo, n/N (%) / mies.	HR (95% CI), p-value	Pembrolizumab, n/N (%) / mies.	Placebo, n/N (%) / mies.	HR (95% CI), p-value	Pembrolizumab, n/N (%) / mies.	Placebo, n/N (%) / mies.	HR (95% CI), p-value
<i>Pierwotna analiza skuteczności (data odcięcia danych: 16.12.2022 dla kohorty dMMR, 06.12.2022 dla kohorty pMMR)</i>									
Pierwszorzędowy punkt końcowy									
PFS wg badacza, liczba zdarzeń	26/112 (23,2)	59/113 (52,2)	0,30 (0,19; 0,48) p<0,001	89/290 (30,7)	133/292 (45,4)	0,54 (0,41; 0,71) p<0,001	121/405 (29,9)	195/408 (47,8)	b.d.
Drugorzędowy punkt końcowy									
OS, liczba zgonów	10/110 (9,1)	17/112 (15,2)	0,55 (0,25; 1,19) p=0,062	45/294 (15,3)	54/294 (18,4)	0,79 (0,53; 1,17) p=0,116	55/405 (13,6)	71/408 (17,4)	b.d.
ORR	74/95 (77,9)	66/95 (69,5)	-	135/220 (61,4)	121/235 (51,5)	-	b.d.	b.d.	-
DOR	NR (0,0+ - 33,0+)	4,4 (0,0+ - 32,8+)	-	7,1 (0,0+ - 32,8+)	6,4 (0,0+ - 20,1+)	-	b.d.	b.d.	-
<i>Nieplanowana analiza opisowa (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.)</i>									
Pierwszorzędowy punkt końcowy									
PFS wg badacza, liczba zdarzeń	36/110 (32,7)	70/112 (62,5)	0,35 (0,23; 0,52) p<0,001	163/298 (54,7)	187/299 (62,5)	0,74 (0,60; 0,91) p=0,002			
Drugorzędowy punkt końcowy									
OS, liczba zgonów	17/110 (15,5)	27/112 (24,1)	0,57 (0,31; 1,04) p=0,032	77/298 (25,8)	92/299 (30,8)	0,80 (0,59; 1,08) p=0,068			
ORR	78/95 (82,1)	68/95 (71,6)	-	162/224 (72,3)	141/239 (59,0)	-			
DOR	NR (0,0+ - 41,8+)	4,8 (0,0+ - 42,2+)	-	8,1 (0,0+ - 40,9+)	6,4 (0,0+ - 28,3+)	-	b.d.	b.d.	-
Eksploracyjny punkt końcowy									

Punkt końcowy	Kohorta dMMR			Kohorta pMMR			Ogółem		
	Pembrolizumab, n/N (%) / mies.	Placebo, n/N (%) / mies.	HR (95% CI), p-value	Pembrolizumab, n/N (%) / mies.	Placebo, n/N (%) / mies.	HR (95% CI), p-value	Pembrolizumab, n/N (%) / mies.	Placebo, n/N (%) / mies.	HR (95% CI), p-value
PFS2	18/110 (16,4)	43/112 (38,4)	0,34 (0,19; 0,59) p<0,001	94/298 (31,5)	119/299 (39,8)	0,72 (0,55; 0,94) p=0,008			

b.d. - brak danych, DOR - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*), NR - nie uzyskano (ang. *not reached*), ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PFS2 - przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (ang. *progression-free survival on next line therapy*).

„+” oznacza brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny choroby

Bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem w populacji ogólnej, kohorcie dMMR i kohorcie pMMR

Bezpieczeństwo zostało opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Eskander 2023 (pierwotna analiza skuteczności, data odcięcia danych dla kohorty dMMR: 16.12.2022 r.; dla kohorty pMMR: 06.12.2022 r.) oraz w nieplanowanej analizie opisowej (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.). **Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania, w którym oceniano skojarzenie chemioterapii z inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego w porównaniu z wyłączną chemioterapią, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie kontrolnej.**

W badaniu NRG-GY018 odnotowywano zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie i dowolnym stopniu nasilenia, zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie stopnia ≥ 3 , zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania o dowolnym stopniu i zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania stopnia ≥ 3 . Bezpieczeństwo oceniono w kohortach dMMR i pMMR. Na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych podanych dla obu kohort, oszacowana bezpieczeństwo dla ogółu populacji.

Z kolei w Eskander 2025 i Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024 przedstawiono zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu i zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję. Zdarzenia te zostały przedstawione dla ogółu populacji z badania NRG-GY018, w zależności od terapii jaką przyjmowali (pembrolizumab skojarzony z chemioterapią lub placebo skojarzone z chemioterapią).

W trakcie analizy pośredniej wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 94,8% pacjentek leczonych pembrolizumabem i u 95,0% pacjentek z grupy placebo. Z kolei zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 95,6% kobiet z grupy pembrolizumabu i u 95,0% z grupy placebo.

W trakcie trwania analizy *ad hoc* wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego odnotowano u 99,2% pacjentek z grupy badanej i u 99,7% pacjentek z grupy kontrolnej.

W badaniu NRG-GY018 w populacji ogólnej **odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia:** jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,34; 95%CI: 1,18; 1,51; $p<0,001$), toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5. (RR= 1,28; 95%CI: 1,11; 1,46; $p=0,001$), toksyczności o stopniu nasilenia 3.-5., którą powiązano ze stosowanym leczeniem (RR=1,41; 95%CI:1,18; 1,70; $p<0,001$), ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,78; 95%CI: 1,39; 2,29)=; $p<0,001$), ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,88; 95%CI: 1,34; 2,65; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,47; 95%CI: 1,24; 1,74; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,51; 95%CI:1,23; 1,85; $p<0,001$) i zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=2,36; 95%CI: 1,34; 4,15; $p=0,003$).

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych o dowolnej przyczynie i dowolnym stopniu nasilenia, terapia pembrolizumabem skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu

do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem **wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:**

- **ogółem:** małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,33; 95%CI: 1,05; 1,68; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,13; 2,20; p=0,008) i wysypki o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,58; 95%CI: 1,09; 2,28; p=0,015);
- **kohorta dMMR:** zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,29; 95%CI: 1,05; 1,58; p=0,017), wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,38; 95%CI: 1,15; 4,92; p=0,020) i utraty wagi o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,59; 95%CI: 1,06; 6,37; p=0,038);
- **kohorta pMMR:** wysypki o dowolnym stopniu nasilenia (RR=2,10; 95%CI: 1,37; 3,21; p=0,001).

Podczas analizy *ad hoc* w populacji ogólnej odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentek leczonych pembrolizumabem a placebo, w zakresie ryzyka wystąpienia: zmniejszonej liczby płytek krwi (RR=1,27; 95%CI: 1,03; 1,58; p=0,029), duszności (RR=1,34; 95%CI: 1,02; 1,75; p=0,035) i wymiotów (RR=1,65; 95%CI: 1,19; 2,27; p=0,002).

W badaniu NRG-GY018 większość uczestniczek doświadczyła wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowanym leczeniem (95,5% w grupie pembrolizumabu i 95,0% w grupie placebo).

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, **odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pembrolizumabu a grupą placebo w zakresie wystąpienia:** wysypki (RR=1,74; 95%CI: 1,09; 2,78; p=0,021), wysypki grudkowo plamistej (RR=2,50; 95%CI: 1,45; 4,30; p=0,001), niedoczynności tarczycy (RR=3,68; 95%CI: 1,92; 7,05; p<0,001), zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej (RR=2,19; 95%CI: 1,28; 3,76; p=0,004), zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (RR=3,21; 95%CI: 1,71; 6,03; p<0,001), hiponatremii (RR=2,26; 95%CI: 1,22; 4,16; p=0,009) i zapalenia jamy ustnej (RR=2,04; 95%CI: 1,12; 3,72; p=0,020).

W badaniu NRG-GY018 odnotowywano również zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o stopniu 3.-5. Częstość występowania tych zdarzeń w grupie pembrolizumabu **była istotnie statystycznie większa niż w grupie placebo** (45,0% w grupie pembrolizumabu vs. 31,8% w grupie placebo) (RR=1,41; 95%CI: 1,18; 1,70; p<0,001). Wśród tych zdarzeń, wystąpienie anemii było istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo (RR=1,80; 95%CI: 1,17; 2,77; p=0,007).

Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych **była istotnie statystycznie wyższa w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grupy placebo** (RR=1,78; 95%CI: 1,39; 2,29; p<0,001). Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych, część z nich była powiązana ze stosowanym leczeniem. Ich ryzyko wystąpienia było **istotnie statystycznie wyższe w grupie pembrolizumabu niż w grupie placebo** (RR=1,88; 95%CI: 1,34; 2,65; p<0,001).

Kolejnymi zdarzeniami odnotowywanymi w badaniu NRG-GY018 były zdarzenia niepożądane o dowolnej przyczynie stopnia ≥ 3 . Terapia pembrolizumabem skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem w porównaniu do chemioterapii karboplatiną i paklitakselem **wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:**

- **ogółem:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,25; 95%CI: 1,09; 1,44; p=0,001), anemii o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,62; 95%CI: 1,10; 2,39; p=0,016);
- **kohorta dMMR:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,34; 95%CI: 1,05; 1,72; p=0,020);
- **kohorta pMMR:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia (RR=1,22; 95%CI: 1,03; 1,44; p=0,022), neutropenii o stopniu nasilenia 3.-5. (RR=1,53; 95%CI: 1,02; 2,30; p=0,038).

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania stosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- **ogółem:** jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania dowolnego stopnia (RR=1,61; 95%CI: 1,27; 2,04; p<0,001), niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=2,96; 95%CI: 1,74; 5,03; p<0,001) i nadczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR= 2,33; 95%CI: 1,17; 4,65; p=0,016);
- **kohorta dMMR:** nadczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR= 9,72; 95%CI: 1,27; 74,66; p=0,029);
- **kohorta pMMR:** niedoczynności tarczycy dowolnego stopnia (RR=5,25; 95%CI: 2,38; 11,57; p<0,001).

Do dnia odcięcia danych dla pierwotnej analizy skuteczności, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zgłoszono łącznie u 10 (1,3%) pacjentek z badania NRG-GY018. Zgony zaobserwowano u 3 (1,4%) pacjentek w kohorcie dMMR i obejmowały one po jednym zatrzymaniu akcji serca, posocznicy i krwotoku z dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Jedna z tych pacjentek była w grupie pembrolizumabu, a dwie pozostałe w grupie placebo. Związek zdarzeń zgonu z podanym leczeniem pembrolizumabem, został uznany przez lekarza prowadzącego za mało prawdopodobny. W kohorcie pMMR u 7 (1,5%) pacjentek zaobserwowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (5 (1,8%) w grupie pembrolizumabu i 2 (0,7%) w grupie placebo), które obejmowały sepsę u 2 (0,7%) pacjentek, zachorowanie na COVID-19 u 2 (0,7%) pacjentek, zatrzymanie akcji serca u 1 (0,4%) pacjentki oraz niedrożność jelita cienkiego u 1 (0,4%) pacjentki lub nagły zgon nieokreślony inaczej u 1 (0,4%) pacjentki. Zatrzymanie akcji serca 5. stopnia uznano za związane z pembrolizumabem u 1 (0,2%) pacjentki w kohorcie pMMR.

Nieplanowana analiza opisowa przedstawiała dane z dłuższego o 9 miesięcy czasu obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy skuteczności. Do dnia daty odcięcia danych (18.08.2023 r.) odnotowano łącznie 14 (1,8%) zgonów wśród pacjentek biorących udział w badaniu NRG-GY018. Dziesięć (2,6%) z nich zaobserwowano w kohorcie dMMR a 4 (1,0%) w kohorcie pMMR. Wśród tych zdarzeń można wyróżnić zatrzymanie akcji serca (3 w kohorcie dMMR - 0,8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (2 w kohorcie dMMR - 0,5% i 1 w kohorcie pMMR - 0,3%), zaburzenia ogólne i warunki w miejscu podawania (2 w kohorcie dMMR - 0,5%) i różnego rodzaju zakażenia, w tym COVID-19, sepsa i wstrząs septyczny (3 w kohorcie dMMR - 0,8% i 3 w kohorcie pMMR - 0,8%). Wśród tych zdarzeń, 2 (0,3%) zdarzenia zatrzymania akcji serca i 1 (0,1%) zdarzenie wystąpienia sepsy uznano za związane z zastosowanym schematem terapii.

W publikacji Eskander 2025, która przedstawia analizę *ad hoc* dla badania NRG-GY018 opisano zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję, wywołane przez zastosowane leczenie badane lub kontrolne. Stosowanie pembrolizumabu w populacji

ogólnej wiązało się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję (RR=1,51; 95%CI: 1,23; 1,85; $p<0,001$), zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o 3-5 stopniu nasilenia (RR=2,36; 95%CI: 1,34; 4,15; $p=0,003$), niedoczynności tarczycy (RR=3,57; 95%CI: 2,05; 6,22; $p<0,001$) i nadczynności tarczycy (RR=3,18; 95%CI: 1,58; 6,37; $p=0,001$).

6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje, które dostarczały informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem. Publikacje te spełniły kryteria włączenia to analizy klinicznej i zostały opisane w rozdziale 4.1.

Odnalezione przeglądy systematyczne to: Liang 2024, Farajimakin 2024, Kim 2024, Bartoletti 2024 i Huang 2024. Przeglądy te dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w połączeniu ze standardową chemioterapią cytotoksyczną w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium. We wszystkich publikacjach, autorzy podkreślali, że w odniesieniu do raka endometrium, terapia inhibitorami PD-1 może znacząco poprawić wyniki w zakresie przeżycia u pacjentek z zaawansowanym rakiem trzonu macicy, oferując jednocześnie podobny odsetek poważnych skutków ubocznych w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia, takimi jak chemioterapia.

6.3.1 Liang 2024

Badanie wtórne Liang 2024 miało na celu ocenę wpływu terapii inhibitorem białka programowanej śmierci komórki na wyniki przeżycia u pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem macicy, a w tym raka trzonu macicy oraz raka szyjki macicy. W badaniu porównywano różne dostępne terapie, które przeznaczone są w leczeniu raków ginekologicznych. Autorzy Liang 2024 w swojej analizie, pod uwagę brali następujące punkty końcowe: porównanie ryzyka zgonu (przeżycie całkowite, OS) między pacjentkami otrzymujące leczenie inhibitorem PD-1, a tymi które go nie otrzymały, porównanie ryzyka progresji choroby lub zgonu (przeżycie wolne od progresji choroby, PFS) między pacjentkami otrzymujące leczenie inhibitorem PD-1, a tymi które go nie otrzymały oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Wśród ocenianych terapii autorzy pod uwagę wzięli leczenie raka endometrium za pomocą pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem. Wyniki ryzyka wystąpienia progresji choroby zostały podane dla obu kohort z badania NRG-GY018 i przedstawiono je w Tab. 43.

Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby były zgodne z tymi, które zostały przedstawione w części głównej analizy klinicznej. Autorzy publikacji Liang 2024 w swoich wnioskach podają, że w odniesieniu do raka endometrium, terapia inhibitorami PD-1 może znacząco poprawić wyniki w zakresie przeżycia u pacjentek z zaawansowanym rakiem trzonu macicy, oferując jednocześnie podobny odsetek poważnych skutków ubocznych w porównaniu z tradycyjnymi metodami leczenia, takimi jak chemioterapia.

Tab. 43. Zestawienie wyników dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem z publikacji Liang 2024.

Parametr	HR/RR (95%CI) p-value
PFS w kohorcie dMMR	0,30 (0,19; 0,48) p=b.d.
PFS w kohorcie pMMR	0,54 (0,41; 0,71) p=b.d.
Bezpieczeństwo	1,25 (1,09; 1,44) p=b.d.

6.3.2 Farajimakin 2024

Przegląd systematyczny Farajimakin 2024 miał na celu dostarczenie klinicystom i badaczom krytycznej oceny stanu immunoterapii w leczeniu nowotworów ginekologicznych, co pozwoli na podejmowanie decyzji klinicznych oraz na wyznaczenie kierunków przyszłych badań. Docelową populację stanowiły kobiety z nowotworami narządów płciowych w tym z nowotworami: jajników, macicy, szyjki macicy, endometrium, sromu lub pochwy. Wśród porównywanych interwencji wymieniono: immunoterapię (np. inhibitory punktów kontrolnych, terapia komórkami CAR-T i szczepionki przeciwnowotworowe) w porównaniu ze standardowym leczeniem (np. chemioterapia, radioterapia, zabieg chirurgiczny), placebo lub brakiem porównania (badania jednoramienne). Analizowanymi punktami końcowymi w publikacji Farajimakin 2024 były: skuteczność (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie), bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) i biomarkery odpowiedzi. **W odniesieniu do wnioskowanej terapii, autorzy publikacji zwrócili uwagę na to, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią znacząco poprawił PFS w zaawansowanym raku endometrium.**

6.3.3 Kim 2024

Celem publikacji Kim 2024 było przeprowadzenie metaanalizy, która zbadałaby wpływ i cechy prognostyczne oddziałujących na skuteczność inhibitorów punktów kontrolnych (ICI) w połączeniu ze standardową chemioterapią cytotoksyczną w zaawansowanym lub nawrotowym raku endometrium. Populację docelową w publikacji Kim 2024 stanowiły kobiety ze zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Pod uwagę brano ICI skojarzone z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii. W publikacji oceniano przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite. W odniesieniu do skuteczności pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, ryzyko wystąpienia progresji choroby u pacjentek z pMMR leczonych inhibitorami PD-1 w porównaniu z grupą kontrolną zmniejszyło się o 36% (HR=0,54; 95%CI: 0,41; 0,71; p=b.d.) a w grupie dMMR o 70% (HR=0,30; 95%CI: 0,19; 0,48; p=b.d.) (Tab. 44). Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby były zgodne z tymi, które zostały przedstawione w części głównej analizy klinicznej. Dla wnioskowanej terapii nie zostały podane wyniki przeżycia całkowitego.

Autorzy publikacji Kim 2024 wykazali, że inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego w połączeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny znacząco wydłużają PFS u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym EC.

Tab. 44. Zestawienie wyników dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem z publikacji Kim 2024.

Parametr	HR (95%CI) p-value
PFS w kohorcie dMMR	0,30 (0,19; 0,48) p=b.d.
PFS w kohorcie pMMR	0,54 (0,41; 0,71) p=b.d.

6.3.4 Bartoletti 2024

Autorzy publikacji Bartoletti 2024 przeprowadzili metaanalizę, aby zbadać skuteczność włączenia inhibitorów ICI do chemioterapii w leczeniu pierwotnie zaawansowanego EC u pacjentek, w zależności od obecności zaburzeń w mechanizmach naprawy błędnie sparowanych zasad DNA (obecne lub nie). Wyniki PFS dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem zostały zaczerpnięte z publikacji Eskander 2023. **Metaanaliza potwierdziła korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji po dodaniu ICI do standardowej chemioterapii w pierwszej linii zaawansowanego raka endometrium.**

6.3.5 Huang 2024

W publikacji Huang 2024 przeprowadzony został przegląd systematyczny oraz wykonano metaanalizę w celu zidentyfikowania optymalnej terapii składającej się z inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wśród ocenionych terapii znalazły się: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, dostarlimab w skojarzeniu z chemioterapią, awelumab w skojarzeniu z chemioterapią, durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią, atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią a następnie z olaparibem. Wyniki PFS dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem zostały zaczerpnięte z publikacji Eskander 2023. **Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w publikacji Huang 2024 potwierdzają, że inhibitory immunologicznego punktu kontrolnego wykazują znaczną skuteczność w poprawie wyników leczenia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi, szczególnie w połączeniu ze standardowymi terapiami. Najbardziej solidne dowody potwierdzają ich zastosowanie w raku endometrium.**

6.3.6 Gouveia 2025

Autorzy publikacji Gouveia 2025 przeprowadzili metaanalizę, aby ocenić wpływ inhibitorów PD-1/PD-L1 w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wyniki PFS i OS dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem zostały zaczerpnięte z publikacji Eskander 2023. **Metaanaliza potwierdziła korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji po dodaniu inhibitorów PD-1 i PD-L1 do standardowej chemioterapii w pierwszej linii zaawansowanego raka endometrium.**

6.3.7 Mirza 2025

Badanie wtórne Mirza 2025 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Populację docelową w publikacji Mirza 2025 stanowiły kobiety ze zdiagnozowanym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Analizowanymi punktami końcowymi w publikacji Mirza 2025 były: skuteczność (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, obiektywna odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi i wskaźnik kontroli choroby), bezpieczeństwo (TRAE

i TRAE stopnia 3-4). Wyniki PFS dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem zostały zaczerpnięte z publikacji Eskander 2023. Autorzy Mirza 2025 podają, że ich przegląd uzasadnia dążenia do ustanowienia immunoterapii w połączeniu z chemioterapią jako nowego standardu leczenia pierwszej linii dla pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

6.3.8 Kokori 2024

Autorzy publikacji Kokori 2024 postawili sobie za cel ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu i dostarlimabu w leczeniu zaawansowanego raka endometrium. Pod uwagę brali różne schematy leczenia pembrolizumabem oraz dostarlimabem. Aby ocenić czy pembrolizumab wykazuje przewagę nad dostarlimabem wykorzystano m.in. wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania NRG-GY018 opisane w Eskander 2023. Autorzy Kokori 2024 podają, że według ich przeglądu systematycznego obie terapie wykazują obiecujący potencjał jako metod leczenia raka endometrium. Wskazali również, że analizy uwidaczniają istotny aspekt bezpieczeństwa tych interwencji. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane - od nudności po immunologiczne reakcje niepożądane - podkreślają konieczność dokładnego zrozumienia i ograniczania ryzyka związanego z leczeniem. Mimo wykazanej skuteczności, kluczowe jest dążenie do optymalizacji profilu korzyści i ryzyka dla pacjentek. Z tego względu autorzy Kokori 2024 podkreślali potrzebę dalszych badań mających na celu dokładne poznanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

6.3.9 Pan 2024

Publikacja Pan 2024 przedstawia wyniki metaanalizy oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii pembrolizumabem oraz terapii skojarzonej u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem zaczerpnięto z publikacji Eskander 2023. Autorzy publikacji Pan 2024 podają, że pembrolizumab w skojarzeniu znacząco poprawia przeżywalność u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium i charakteryzuje się akceptowalnym profilem toksyczności, mimo stosunkowo wysokiej częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

6.3.10 Ren 2025

Celem publikacji Ren 2025 było przeprowadzenie metaanalizy randomizowanych badań klinicznych w celu oceny potencjalnej skuteczności i korzyści bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w połączeniu ze standardową chemioterapią, w porównaniu z samą chemioterapią lub chemioterapią z placebo, u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem zaczerpnięto z publikacji Eskander 2023. Autorzy publikacji Ren 2025 wykazali, że połączenie inhibitorów PD-1/PD-L1 z chemioterapią znacząco poprawia czas przeżycia wolny od progresji oraz całkowity czas przeżycia u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.

6.3.11 She 2024

Badanie wtórne She 2024 przedstawiało wyniki metaanalizy, która miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków anty-PD-1/PD-L1 w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym raku endometrium.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem zaczerpnięto z publikacji Eskander 2023. W artykule She 2024 podano, że choć połączenie leków anty-PD-1/PD-L1 z chemioterapią opartą na platynie wykazuje obiecujące wyniki - zwłaszcza u pacjentek z nowotworami wykazującymi upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (dMMR) - konieczne są dalsze badania w celu optymalizacji strategii leczenia u pacjentek z nowotworami z zachowanym mechanizmem naprawy niesparowanych nukleotydów (pMMR). Przyszłe badania powinny skupić się na identyfikacji wiarygodnych biomarkerów mogących przewidywać odpowiedź na leczenie w populacji pMMR.

6.4 Wyniki innych analiz

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jednoramienne, jednoetapowe, otwarte, wielośrodkowe badanie II fazy. Ze względu na inny schemat terapii oraz różne dawkowanie karboplatyny nie zostało ono włączone do części głównej analizy klinicznej. Wyniki z tego badania dostarczają jednak dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, w związku z czym opisano je w dyskusji.

6.4.1 Jednoramienne badanie II fazy

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jednoramienne, jednoetapowe, otwarte, wielośrodkowe badanie II fazy, koordynowane przez *Big Ten Cancer Research Consortium* (BTCRC) (Barber 2022, NCT02549209). Zostało ono przeprowadzone w 6 centrach badawczych znajdujących się w Stanach Zjednoczonych. Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem wśród pacjentek z zaawansowanym lub nawracającym rakiem endometrium. Populację docelową w badaniu stanowiły zatem pacjentki, które miały raka endometrium z przerzutami, nowo zdiagnozowanego lub nawracającego. Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do analizy ze względu na niewłaściwy schemat dawkowania pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem, jednak zdecydowano się przedstawić najważniejsze wyniki dotyczące stosowania analizowanej terapii.

W badaniu Barber 2022 łącznie wzięło udział 46 kobiet. Pacjentki leczono karboplatiną (dawkowana w polu pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) wynoszącym 6 (AUC6)), paklitakselem (dawka 175 mg/m²) i pembrolizumabem (dawka 200 mg). Skojarzoną terapię podawano co 3 tygodnie przez maksymalnie 6 cykli. Pembrolizumab podtrzymujący nie był stosowany. Zmniejszone dawkowanie karboplatyny (AUC5) i paklitakselu (135 mg/m²) było dozwolone u pacjentek z wcześniejszą radioterapią miednicy lub wcześniejszą terapią opartą na platynie. Pierwsze 6 pacjentek włączono do kohorty bezpieczeństwa w celu określenia tolerancji terapii, ponieważ takie skojarzenie leków nie było badane wcześniej w raku endometrium. Jeśli u pierwszych 6 leczonych pacjentek odnotowano >1 toksyczność ograniczającą dawkę (ang. *dose-limiting toxicities*, DLT), kohorta bezpieczeństwa została rozszerzona o 6 dodatkowych pacjentek. DLT zdefiniowano jako toksyczność niehematologiczną 4. stopnia, złośliwość niehematologiczną 3. stopnia trwającą >3 dni pomimo najlepszej opieki wspomagającej, posocznice wymagającą dożylnego podania antybiotyków, gorączkową neutropenię 3. lub 4. stopnia, małopłytkowość <25 000/mm³ związaną z krwawieniem lub wymagającą >2 tygodni opóźnienia w dalszym leczeniu, toksyczność 5. stopnia lub modyfikacje dawki występujące podczas pierwszych dwóch cykli leczenia.

Badanie otwarte Barber 2022 w swoim założeniu skupiało się na analizie skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksem. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania była obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) zdefiniowana jako odsetek ocenianych pacjentów z częściową (ang. *partial response*, PR) lub całkowitą odpowiedzią (ang. *complete response*, CR) na leczenie. Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i przeszli ocenę radiograficzną po leczeniu, zostali uznani za zdolnych do oceny.

Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę PFS, czas trwania odpowiedzi i toksyczność. Odpowiedzi guza dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zostały ocenione przez badacza zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi na immunoterapię w nowotworach litych (ang. *immune related RECIST*, irRECIST). Pacjenci byli cenzurowani pod względem PFS w czasie ostatniej oceny irRECIST lub w czasie rozpoczęcia alternatywnej terapii przeciwnowotworowej. Czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od daty pierwszej odpowiedzi pacjenta do daty pierwszej odnotowanej progresji choroby, a pacjenci byli cenzurowani w momencie ostatniej oceny irRECIST lub rozpoczęcia alternatywnej terapii przeciwnowotworowej. Status MMR/MSI oceniano na podstawie lokalnych testów zgodnie z wytycznymi instytucjonalnymi. Wstępnie określone biomarkerowe punkty końcowe obejmowały ORR i PFS według statusu MMR/MSI. Zdarzenia niepożądane (AE) oceniano przed każdym cyklem i klasyfikowano zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* w wersji 4.0. Toksyczność zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła toksyczność ≥ 3 . stopnia niezależnie od związku zgodnie z kryteriami CTCAE v4 podczas otrzymywania pembrolizumabu w skojarzeniu ze standardową terapią karboplatiną/paklitaksemem i oceniano ją za pomocą stosowanych leków wspomagających, przerwania leczenia, zmniejszenia dawki i/lub przerwania leczenia.

Skuteczność stosowania terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem

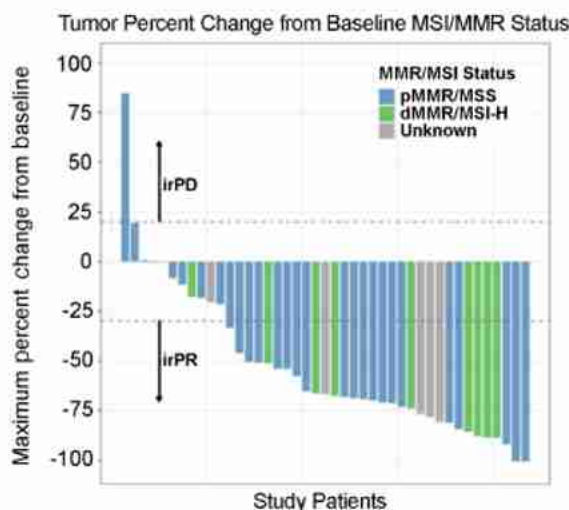
Analiza skuteczności stosowania pembrolizumabu skojarzonego z karboplatiną i paklitaksemem została przeprowadzona dodatkowo w uwzględnionym otwartym badaniu jednoramiennym Barber 2022. Skuteczność analizowanej terapii przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),
- czas trwania odpowiedzi (DOR),
- przeżycie wolne od progresji (PFS).

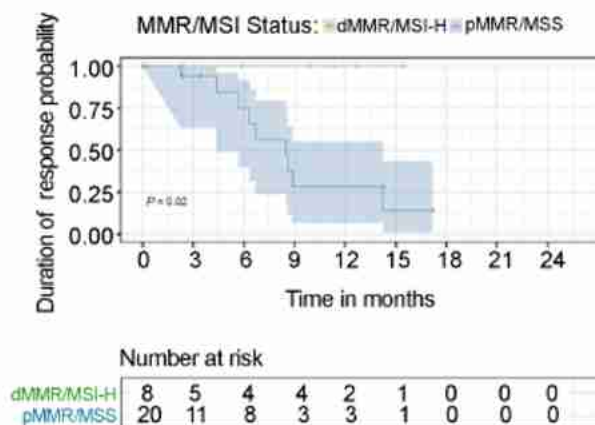
Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniona przez badaczy zgodnie z irRECIST stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Barber 2022. ORR oceniano od pierwszego dnia leczenia. W celu oceny tego punktu końcowego, obserwacji poddano 43 (93,5%) pacjentki. Pozostałym 3 (6,5%) pacjentkom podano pojedynczą dawkę terapii i nie można było ocenić odpowiedzi z powodu przejścia do opieki hospicyjnej, ciężkiej reakcji alergicznej na paklitaksel lub braku dalszej obserwacji. Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 1 (2,3%) pacjentki, a częściową u 31 (72,1%) pacjentek, co daje ORR na poziomie 74,4% (95%CI: 58,8; 86,5). Suma średnich zmian docelowych w guzie zmniejszyła się od wartości wyjściowej u 38 (88,3%) pacjentek, z kolei u 30 (69,8%) zaobserwowano maksymalny spadek o $\geq 50\%$. Dwana-

ście (27,9%) pacjentek miało maksymalny spadek o $\geq 75\%$ (Ryc. 19). Wśród pacjentek, u których wystąpiła odpowiedź ($n=32$), mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 11,8 mies. (95%CI: 6,7; NR) (Ryc. 20).

Ryc. 19. Obiektywna odpowiedź na leczenie: procentowa zmiana guza w stosunku do wartości wyjściowej według statusu MMR/MSI ($n=40$) (Barber 2022).

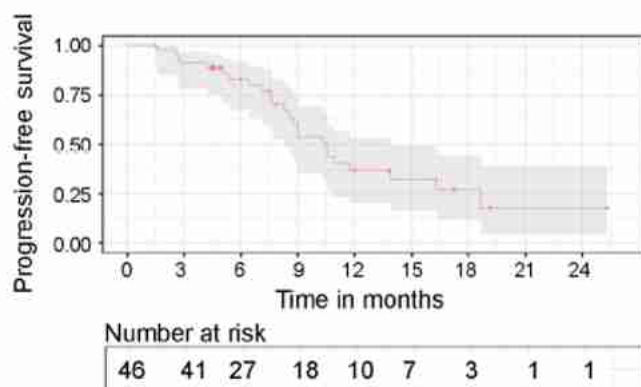


Ryc. 20. Czas trwania odpowiedzi według statusu MMR/MSI ($n=28$) (Barber 2022).

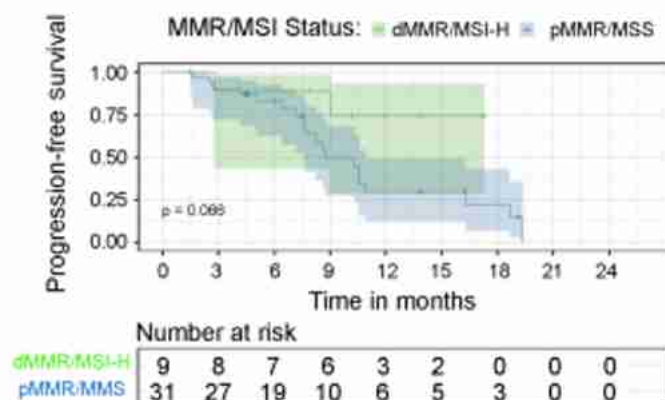


Mediana PFS wśród włączonych pacjentek wynosiła 10,6 mies. (95%CI: 8,3; 13,9), przy czym 36,9% (95%CI: 20,5; 53,3) pacjentek było wolnych od progresji po 12 mies. (Ryc. 21). Następnie przeprowadzono analizę stratyfikowaną według statusu MMR/MSI. Wśród 37 ocenianych pacjentek ze znanym statusem MMR/MSI, ORR wynosił 88,9% ($n=8/9$; 95%CI: 51,8; 99,7) wśród pacjentek z dMMR i/lub MSI-H oraz 71,4% ($n=20/28$; 95%CI: 51,3; 86,8) wśród pacjentek z pMMR i/lub MSS. Mediana PFS nie została osiągnięta u pacjentek z dMMR/MSI-H, a u pacjentek z pMMR/MSS wyniosła 8,8 mies. (95%CI: 1,5; 16,2) (Ryc. 22). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta u pacjentek z dMMR/MSI-H, a u pacjentek z pMMR/MSS wyniosła 8,5 mies. (95%CI: 4,37; 14,3) (Ryc. 23).

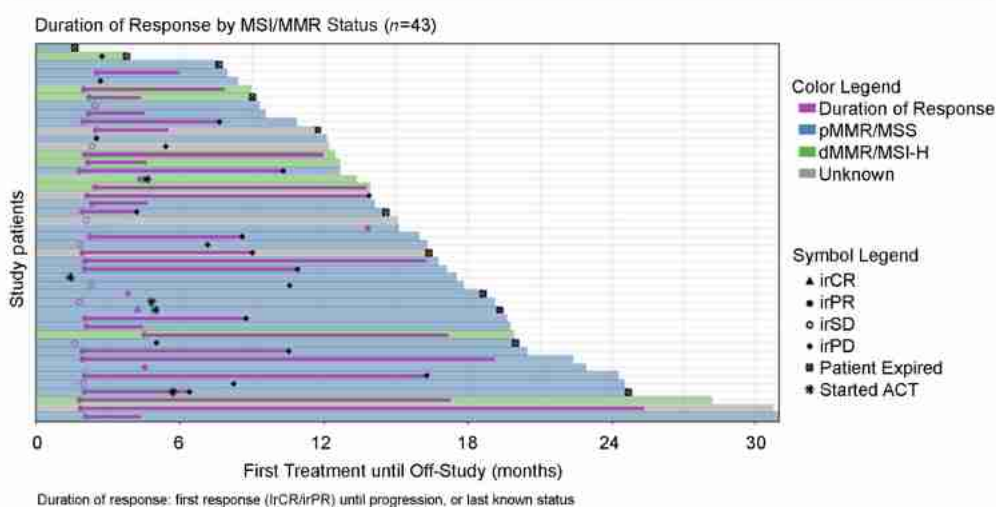
Ryc. 21. Przeżycie wolne od progresji ocenione za pomocą Kaplan-Meier'a wśród wszystkich pacjentek (N=46) (Barber 2022).



Ryc. 22. Przeżycie wolne od progresji ocenione za pomocą Kaplan-Meier'a w zależności od statusu MMR/MSI (N=40) (Barber 2022).



Ryc. 23. Wykres Swimmer ilustruje PFS i czas trwania odpowiedzi dla każdej pacjentki według statusu MMR/MSI (n=43). Kolor zielony odpowiada niedoborowi MMR, niebieski - sprawnemu MMR, a szary oznacza nieznaną status MMR (Barber 2022).



Bezpieczeństwo stosowania terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*, TRAE) wystąpiły u 100% pacjentek. Poważne zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) zdefiniowano jako zdarzenia skutkujące zgonem, hospitalizacją, zagrażające życiu lub powodujące trwałą niezdolność do pracy lub niepełnosprawność. SAE zaobserwowano u 16 pacjentek (35%), z których 9 oceniono jako związane z pembrolizumabem. W tym badaniu nie wystąpiły SAE stopnia 5. Pięć pacjentek (10,9%) przerwało leczenie z powodu AE. Zdarzenia te to: odwodnienie, reakcja związana z leczeniem, duszność, anafilaksja, neuropatia obwodowo-czuciowa. Najczęstsze TRAE występujące u >5% pacjentów przedstawiono w Tab. 45, a najczęstsze TRAE związane z zastosowaniem pembrolizumabu w Tab. 46.

Tab. 45. Największy stopień toksyczności jaki wystąpił u >5% pacjentów w trakcie leczenia (Barber 2022).

Zdarzenie niepożądane	Czas obserwacji	Stopień 1-2			Stopień 3-4		
		n	N	%	n	N	%
Anemia	Do 7 miesięcy	26	46	56,5	9	46	19,6
Zmniejszenie liczby białych krwinek	Do 7 miesięcy	13	46	28,3	9	46	19,6
Zmniejszenie liczby limfocytów	Do 7 miesięcy	7	46	15,2	9	46	19,6
Zmniejszenie liczby neutrofilii	Do 7 miesięcy	10	46	21,7	6	46	13,0
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Do 7 miesięcy	15	46	32,6	5	46	10,9
Hipokaliemia	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	5	46	10,9
Zmęczenie	Do 7 miesięcy	22	46	47,8	2	46	4,3
Neuropatia czuciowo-obwodowa	Do 7 miesięcy	20	46	43,5	2	46	4,3
Nudności	Do 7 miesięcy	17	46	37,0	2	46	4,3
Wysypka plamisto-grudkowa	Do 7 miesięcy	7	46	15,2	2	46	4,3
Anoreksja	Do 7 miesięcy	8	46	17,4	1	46	2,2
Wymioty	Do 7 miesięcy	7	46	15,2	1	46	2,2
Hipofosfatemia	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	1	46	2,2
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	1	46	2,2
Nadciśnienie	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	1	46	2,2
Łysienie	Do 7 miesięcy	22	46	47,8	0	46	0,0
Biegunka	Do 7 miesięcy	16	46	34,8	0	46	0,0
Hipomagnezemia	Do 7 miesięcy	16	46	34,8	0	46	0,0
Zaparcie	Do 7 miesięcy	11	46	23,9	0	46	0,0
Niedoczynność tarczycy	Do 7 miesięcy	11	46	23,9	0	46	0,0
Ból stawów	Do 7 miesięcy	10	46	21,7	0	46	0,0
Duszność	Do 7 miesięcy	10	46	21,7	0	46	0,0
Ból mięśni	Do 7 miesięcy	9	46	19,6	0	46	0,0

Zdarzenie niepożądane	Czas obserwacji	Stopień 1-2			Stopień 3-4		
		n	N	%	n	N	%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaminowej	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Kaszel	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Nadczynność tarczycy	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Ból brzucha	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Zaburzenia smaku	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Reakcja związana z infuzją	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Ból kończyny	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Zwiększenie stężenia kreatyniny	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Obrzęk kończyn	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Zaburzenia endokrynologiczne - inne	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Gorączka	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Hipoalbuminemia	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Lęk	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Zawroty głowy	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Sucha skóra	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Ból głowy	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Niedociśnienie	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Wysypka trądzikopodobna	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0

Tab. 46. Największy stopień toksyczności jaki wystąpił u >5% pacjentów w trakcie leczenia związany ze stosowaniem pembrolizumabu (Barber 2022).

Zdarzenie niepożądane	Czas obserwacji	Stopień 1-2			Stopień 3-4		
		n	N	%	n	N	%
Anemia	Do 7 miesięcy	13	46	28,3	6	46	13,0
Nudności	Do 7 miesięcy	8	46	17,4	2	46	4,3
Wysypka plamistogrudkowa	Do 7 miesięcy	7	46	15,2	2	46	4,3
Zmęczenie	Do 7 miesięcy	18	46	39,1	1	46	2,2
Anoreksja	Do 7 miesięcy	7	46	15,2	1	46	2,2
Biegunka	Do 7 miesięcy	12	46	26,1	0	46	0,0
Niedoczynność tarczycy	Do 7 miesięcy	11	46	23,9	0	46	0,0
Duszność	Do 7 miesięcy	10	46	21,7	0	46	0,0
Zaparcie	Do 7 miesięcy	7	46	15,2	0	46	0,0
Kaszel	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Nadczynność tarczycy	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Hipomagnezemia	Do 7 miesięcy	6	46	13,0	0	46	0,0
Ból brzucha	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0

Zdarzenie niepożądane	Czas obserwacji	Stopień 1-2			Stopień 3-4		
		n	N	%	n	N	%
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaminowej	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Ból stawów	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Do 7 miesięcy	5	46	10,9	0	46	0,0
Zaburzenia smaku	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Zaburzenia endokrynologiczne - inne	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Neuropatia czuciowo-obwodowa	Do 7 miesięcy	4	46	8,7	0	46	0,0
Zwiększona kreatynina	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Zawroty głowy	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Gorączka	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Ból głowy	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Hipoalbuminemia	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Ból mięśni	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Ból kończyn	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Wysypka trądzikowa	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0
Wymioty	Do 7 miesięcy	3	46	6,5	0	46	0,0

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że pembrolizumab stosowany początkowo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, a następnie w monoterapii, w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowego raka endometrium u dorosłych pacjentek, które kwalifikują się do leczenia układowego, wiąże się z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do leczenia chemioterapią karboplatiną i paklitakselem. Jak wskazują wyniki badania NRG-GY018 leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, które wykazywały niesprawny mechanizm naprawy błędnie sparowanych nukleotydów, pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem powoduje redukcję ryzyka progresji choroby o 70%. Z kolei wśród pacjentek ze sprawnym mechanizmem naprawy błędnie sparowanych nukleotydów, redukcja ryzyka progresji choroby wyniosła 46%. Co więcej, ze wstępnych wyników analizy jakości życia wynika, że leczenie pembrolizumabem skojarzonym z karboplatiną i paklitakselem nie ma negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem trzonu macicy.

Profil bezpieczeństwa wnioskowanej terapii był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania, w którym oceniano skojarzenie chemioterapii z inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego z wyłączną chemioterapią, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie pembrolizumabu niż w grupie kontrolnej. Podczas leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem ryzyko wystąpienia: toksyczności 3.-5. stopnia, toksyczności stopnia 3.-5. związanej z leczeniem, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnie zainteresowania, ciężkiego zdarzenia niepożądanego, ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o dowolnym stopniu nasilenia i zdarzenia niepożądanego o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję o stopniu nasilenia 3.-5., było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do leczenia wyłącznie karboplatiną i paklitakselem.

Pembrolizumab skojarzony z karboplatiną i paklitakselem, w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby leczenie dla pacjentek z pierwotnie zaawansowanym (stadium zaawansowania III-IV wg FIGO 2009) lub nawrotowym rakiem endometrium, które kwalifikują się do leczenia układowego. Wypełniłoby to tym samym lukę terapeutyczną w obecnym programie lekowym, bowiem kobiety z rakiem trzonu macicy, które rozpoczynają swoje leczenie, są pozbawione dostępu do skutecznej formy leczenia jaką stanowi immunoterapia.

7 Aneks

7.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.05.2025.

1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	28 190
2.	"endometrial"[Text Word]	82 877
3.	"endometrium"[Text Word]	48 288
4.	#2 OR #3	99 297
5.	"cancer"[Text Word]	2 565 826
6.	"neoplasm"[Text Word]	3 501 706
7.	"carcinoma"[Text Word]	1 087 876
8.	#5 OR #6 OR #7	4 422 560
9.	#4 AND #8	54 462
10.	#1 OR #9	55 639
11.	"pembrolizumab"[Supplementary Concept]	4 899
12.	"pembrolizumab"[Text Word]	11 865
13.	"Keytruda"[Text Word]	188
14.	"lambrolizumab"[Text Word]	23
15.	"MK-3475"[Text Word]	62
16.	"MK 3475"[Text Word]	62
17.	"MK3475"[Text Word]	54
18.	"SCH-900475"[Text Word]	2
19.	"SCH 900475"[Text Word]	2
20.	"SCH900475" [tw]	0
21.	"SCH900475" [tw]	0
22.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	11 903
23.	#10 AND #22	315

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazie Embase na dzień 06.05.2025.

1.	'endometrial neoplasms'/exp	95 441
2.	endometrial:ab,kw,ti	119 143
3.	endometrium:ab,kw,ti	48 681
4.	#2 OR #3	136 953
5.	'cancer':ab,kw,ti	3 656 194
6.	'neoplasm':ab,kw,ti	392 568
7.	'carcinoma':ab,kw,ti	1 163 632
8.	#5 OR #6 OR #7	4 446 331
9.	#4 AND #8	71 007
10.	#1 OR #9	110 884

11.	'pembrolizumab'/exp	48 966
12.	pembrolizumab:ab,kw,ti	25 170
13.	keytruda:ab,kw,ti	419
14.	lambrolizumab:ab,kw,ti	36
15.	'mk-3475':ab,kw,ti	323
16.	'mk 3475':ab,kw,ti	323
17.	'mk3475':ab,kw,ti	336
18.	'sch-900475':ab,kw,ti	2
19.	'sch900475':ab,kw,ti	0
20.	'sch 900475':ab,kw,ti	2
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	50 781
22.	#10 AND #21	1 496
23.	#10 AND #21 AND [embase]/lim	1 459

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazie Cochrane na dzień 06.05.2025.

1.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1 240
2.	(endometrial):ti,ab,kw	8 942
3.	(endometrium):ti,ab,kw	5 326
4.	#2 OR #3	10 352
5.	(cancer):ti,ab,kw	216 992
6.	(neoplasm):ti,ab,kw	38 317
7.	(carcinoma):ti,ab,kw	53 221
8.	#5 OR #6 OR #7	240 513
9.	#4 AND #8	3 459
10.	#1 OR #9	3 588
11.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3 892
12.	(Keytruda):ti,ab,kw	263
13.	(lambrolizumab):ti,ab,kw	2
14.	(MK-3475):ti,ab,kw	418
15.	(MK 3475):ti,ab,kw	418
16.	(MK3475):ti,ab,kw	15
17.	(SCH-900475):ti,ab,kw	2
18.	(SCH 900475):ti,ab,kw	2
19.	(SCH900475):ti,ab,kw	10
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3 925
21.	#10 AND #20	105

7.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 50. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 (AMSTAR 2).

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
- zapytania, - strategie wyszukiwania, - kryteria włączenia/wylączenia, - ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: - plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienia wszelkich odchyleń od protokołu.											
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: - wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, - wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, - wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Nie	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), - przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: - przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, - przeszukać rejestry badań, - skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, - w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, - przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania											
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub - dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnęło dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.											
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populacje, - interwencje, - komparatory, - efekty zdrowotne,	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak	Nie	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Tak	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
- projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: - szczegółowo opisać populację, - szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), - opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).											
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji, oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania.	Tak	Nie (przeprowadzono ocenę ryzyka ale brakuje wyników)	Nie	Nie	Częściowo tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - czynników zakłócających, oraz - błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.											
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: - stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz - badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: - stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz - statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.											
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.											
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.											
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Tak	Nie przeprowadzono meta-analizy	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie	Tak	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.											
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapew-	Ocena niska	Ocena krytycznie niska	Ocena krytycznie niska	Ocena krytycznie niska	Ocena krytycznie niska	Ocena krytycznie niska	Ocena niska	Ocena krytycznie niska	Ocena krytycznie niska	Ocena niska	Ocena niska

Ocena jakości badań wtórnych	Liang 2024	Farajima-kin 2024	Kim 2024	Bartoletti 2024	Huang 2024	Gouveia 2025	Mirza 2025	Kokori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
nia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. • Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. • Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. • Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.											

7.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

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

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepiecie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

7.4 Kryteria Cook’a

Tab. 52. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).

Kryteria Cook’a	Liang 2024	Fa-raji-makin 2024	Kim 2024	Barto-letti 2024	Hu-ang 2024	Gou-veia 2025	Mi-rza 2025	Ko-kori 2024	Pan 2024	Ren 2025	She 2024
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5/5	4/5	4/5	4/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

7.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Bartoletti 2024	Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, et al. 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 Treatment Reviews. 2024;125.

Kod badania	Referencja
Farajimakin 2024	Farajimakin O. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Gynecologic Cancers: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2024;16(7):e65638.
Gouveia 2025	Gouveia MC, Bonadio RC, Neto FL, et al. PD-1 or PD-L1 inhibitors in addition to first-line chemotherapy for endometrial cancer: an extracted individual patient data meta-analysis. <i>ecancermedicallscience</i> . 2025;19.
Huang 2024	Huang D, Li S, Bai Y, Wang Y. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> . 2024;24(1).
Kim 2024	Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2024;187:85-91.
Kokori 2024	Kokori E, Olatunji G, Opeyemi AM, Aderinto N. THE EFFICACY AND SAFETY OF PEMBROLIZUMAB AND DOSTARLIMAB IN ADVANCED ENDOMETRIAL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW. <i>International Journal of Gynecological Cancer</i> . 2024;34:A181-A2.
Liang 2024	Liang KW, Chen LJ, Wang CH, Ma KSK, Hsia LH, Wang PH. Impact of programmed cell death protein 1 inhibitor therapy on the survival of patients with advanced or recurrent uterine cancers: a meta-analysis. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2024;15.
Mirza 2025	Mirza MR, Lorusso D, Shen Q, et al. First-line treatments for advanced or recurrent endometrial cancer: Systematic literature review of clinical evidence. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2025;206.
Pan 2024	Pan B, Lai X, Lu J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2024;14.
Ren 2025	Ren J, Wang J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Immunology</i> . 2025;16.
She 2024	She J, Chen Y, Liang C, et al. Evaluating the synergistic impact of PD-1/PD-L1 blockade and platinum-based chemotherapy in modulating the tumor microenvironment for enhanced T cell-mediated immune responses in advanced endometrial cancer: a meta-analysis. <i>European Journal of Gynaecological Oncology</i> . 2024;45(6):5-16.

7.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Albertí-Valls 2024	Albertí-Valls M, Olave S, Olomí A, Macià A, Eritja N. Advances in Immunotherapy for Endometrial Cancer: Insights into MMR Status and Tumor Microenvironment. <i>Cancers</i> . 2024;16(23).	Niewłaściwy typ badania
Bogani 2024	Bogani G, Monk BJ, Powell MA, et al. Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. <i>Annals of Oncology</i> . 2024;35(5):414-28.	Abstrakt konferencyjny
Chan 2020	Chan JK, Lakomy DS, McDonald Y, Kapp DS. Long-term durable responses after pembrolizumab immunotherapy for recurrent, resistant endometrial cancer. <i>Gynecol Oncol Rep</i> . 2020;33:100581.	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Chen 2024	Chen Y, Han H, Cheng J, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1-based dual immunotherapies versus PD-1/PD-L1 inhibitor alone in patients with advanced solid tumor: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> . 2024;73(8).	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Chen 2024a	Chen L, Chao Y, Li W, Wu Z, Wang Q. Soluble immune checkpoint molecules in cancer risk, outcomes prediction,	Niewłaściwa interwencja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	and therapeutic applications. Biomarker Research. 2024;12(1).	
Davis 2024	Davis JM, Rushton T, Nsiah F, Stone RL, Beavis AL, Gaillard SL, et al. Long-term disease-free survival with chemotherapy and pembrolizumab in a patient with unmeasurable, advanced stage dedifferentiated endometrial carcinoma. Gynecologic Oncology Reports. 2024;53.	Niewłaściwa populacja
El-Ghazzi 2023	El-Ghazzi N, Durando X, Giro A, Herrmann T. Targeted Treatment of Advanced Endometrial Cancer: Focus on pembrolizumab. OncoTargets and Therapy. 2023;16:359-69.	Niewłaściwy typ badania
Eskander 2023b	Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. Obstetrical and Gynecological Survey. 2023;78(7):406-7.	Niewłaściwy typ badania
Eskander 2023c	Eskander RN, Powell MA. Immunotherapy as a treatment strategy in advanced stage and recurrent endometrial cancer: review of current phase III immunotherapy clinical trials. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2021;13.	Niewłaściwy typ badania
Fillon 2023	Fillon M. Adding immunotherapy to chemotherapy improves survival for endometrial cancer patients. CA Cancer Journal for Clinicians. 2023;73(5):445-7.	Niewłaściwy typ badania
Francoeur 2024	Francoeur AA, Fontenot V, Tewari KS. Treatment options in the advanced and recurrent setting for endometrial cancer: an update. Expert Review of Anticancer Therapy. 2024;24(8):731-44.	Niewłaściwy typ badania
Ghorani 2024	Ghorani E, Seckl MJ. Future Directions for Gestational Trophoblastic Disease. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2024;38(6):1265-76.	Brak publikacji pełnotekstowej
Hill 2023	Hill BL, Graf RP, Shah K, et al. Mismatch repair deficiency, next-generation sequencing-based microsatellite instability, and tumor mutational burden as predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitor effectiveness in frontline treatment of advanced stage endometrial cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2023;33(4):504-13.	Niewłaściwa interwencja
Huepenbecker 2024	Huepenbecker S, Meyer LA, Craft M, et al. Real-world use of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2024;34(11):1719-28.	Niewłaściwa interwencja
Huepenbecker 2024	Huepenbecker S, Meyer LA, Craft M, et al. Real-world use of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2024;34(11):1719-28.	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Jo 2025	Jo A, Shoji T, Otsuka H, et al. Treatment strategies for advanced and recurrent endometrial cancer using immune checkpoint inhibitors. International Journal of Clinical Oncology. 2025;30(2):229-40.	Niewłaściwy typ badania
Lee 2024	Lee EK, Liu JF. Uterine Serous Carcinoma and Uterine Carcinosarcoma: Molecular Features, Clinical Advances, and Emerging Therapies. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2024;22(6):301-10.	Brak publikacji pełnotekstowej
Maiorano 2024	Maiorano MFP, Messina C, Maiello E, et al. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy in first-line endometrial cancer treatment: Still the era of microsatellites? BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2024;131(8):1157-9.	Niewłaściwy typ badania
Monberg 2024	Monberg MJ, Keefe S, Karantz V, et al. A Narrative Review of the Clinical, Humanistic, and Economic Value of Pembrolizumab-Based Immunotherapy for the Treatment of Breast and Gynecologic Cancers. Oncol Ther. 2024.	Niewłaściwy typ badania

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Morton 2023	Morton M, Marcu I, Levine M, et al. Evaluation of Efficacy and Adverse Events after Second Immunotherapy Exposure in Endometrial and Cervical Carcinoma. <i>Obstetrics and Gynecology</i> . 2023;142(2):360-3.	Niewłaściwa populacja
Nariswari 2024	Nariswari SA, Octavian J, Laiman VA, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with uterine neoplasms: a systematic review. 2024. p. S1404.	Abstrakt konferencyjny
Nay 2023	Nay P, Morice P, Blanc-Durand F. Immunotherapy in oncogynaecology. <i>Bulletin du Cancer</i> . 2023;110(4):395-401.	Brak publikacji pełnotekstowej
Nierengarten 2023	Nierengarten MB. Combination therapy may create a practice change for advanced or recurrent endometrial cancer: Two new studies show the value of adding immunotherapy to standard-of-care chemotherapy to improve progression-free survival. <i>Cancer</i> . 2023;129(17):2600-1.	Niewłaściwy typ badania
Nierengarten 2024	Nierengarten MB. Favorable overall survival trend with pembrolizumab plus chemotherapy for endometrial cancer. <i>Cancer</i> . 2024;130(13):2246.	Niewłaściwy typ badania
Ozawa 2024	Ozawa R, Nishikawa T, Yoshida H, et al. Unveiling pembrolizumab effectiveness in diverse subtypes of MSI-high endometrial cancers. <i>J Gynecol Oncol</i> . 2024;35(6):e103.	Niewłaściwa interwencja
Peng 2023	Peng SH, Lin CH, Chen IC, et al. Disparity in survival benefits of pembrolizumab between Asian and non-Asian patients with advanced cancers: A systematic review and meta-regression analysis. <i>Cancer Medicine</i> . 2023;12(19):20035-51.	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Ricci 2022	Ricci JF, Demont E, Machuca-Márquez P, et al. HPR41 Project Orbis to Accelerate Patient Access to Innovative Cancer Therapies: A Narrative Review. <i>Value in Health</i> . 2022;25(12):S240.	Abstrakt konferencyjny
Rubinstein 2022	Rubinstein M, Shen S, Monk BJ, et al. Looking beyond carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced/recurrent endometrial cancer. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2022;167(3):540-6.	Niewłaściwy typ badania
Rulli 2025	Rulli E, Barretina-Ginesta MP, Harano K, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison Of Immunotherapy Versus Placebo In Combination With Carboplatin And Paclitaxel In Women With Advanced/Recurrent Endometrial Carcinoma. 2025.	Abstrakt konferencyjny
Santoro 2024	Santoro A, Angelico G, Inzani F, et al. The emerging and challenging role of PD-L1 in patients with gynecological cancers: An updating review with clinico-pathological considerations. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2024;184:57-66.	Niewłaściwy typ badania
Soberanis 2024	Soberanis Pina P, Lheureux S. Novel Molecular Targets in Endometrial Cancer: Mechanisms and Perspectives for Therapy. <i>Biologics: Targets and Therapy</i> . 2024;18:79-93	Niewłaściwy typ badania
Soumya 2024	Soumya BMB, Rauthan A, Patil P, et al. Real-world experience of immunotherapy in metastatic dMMR endometrial cancer at a tertiary cancer center. <i>Annals of Oncology</i> . 2024;35:S1552-S3.	Abstrakt konferencyjny
Tempfer 2023	Tempfer C, Brucker S, Juhasz-Boess I, et al. Statement of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) on the Use of Primary Chemoimmunotherapy to Treat Patients with Locally Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd</i> . 2023;83(9):1095-101.	Niewłaściwy typ badania
Tronconi 2022	Tronconi F, Nero C, Giudice E, et al. Advanced and recurrent ***endometrial*** cancer: State of the art and future	Niewłaściwa interwencja

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	perspectives. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2022;180.	
Turinetto 2022	Turinetto M, Lombardo V, Pisano C, et al. Pembrolizumab as a single agent for patients with MSI-H advanced endometrial carcinoma. Expert Review of Anticancer Therapy. 2022.	Brak publikacji pełnotekstowej
Villacampa 2025	Villacampa G, Eminowicz G, Navarro V, et al. Immunotherapy and PARP inhibitors as first-line treatment in endometrial cancer: A systematic review and network meta-analysis. European Journal of Cancer. 2025;220.	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Wada 2024	Wada M, Yamagami W. Immunotherapy for endometrial cancer. International Journal of Clinical Oncology. 2024.	Brak publikacji pełnotekstowej
Wan 2024	Wan X, Huang J, Huang L, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors monotherapy in patients with endometrial cancer. Discover Oncology. 2024;15(1).	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Wang 2023	Wang Y, Yang S, Wan L, et al. New developments in the mechanism and application of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy (Review). International Journal of Oncology. 2023;63(1).	Niewłaściwy typ badania
Welp 2024	Welp A, Kesavan M, Gehrig P, Huang M. An analysis of hormone receptor testing in patients with advanced or recurrent endometrial cancer treated with pembrolizumab: A single institution retrospective cohort study. 2024. p. S250-S1.	Abstrakt konferencyjny
Yusof 2022	Yusof MNM, Chew KT, Kampan N, et al. The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapy in endometrial cancer: a meta-analysis. BMC Proceedings. 2022;16.	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Zhu 2024	Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: A network meta-analysis and cost-utility analysis. International Journal of Gynecological Cancer. 2024.	Niewłaściwy typ badania, badanie skupiające się na efektywności kosztowej, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa powielono z publikacji Eskander 2023

7.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Barber 2022	Barber EL, Chen S, Pineda MJ, et al. Clinical and Biological Activity of Chemoimmunotherapy in Advanced Endometrial Adenocarcinoma: A Phase II Trial of the Big Ten Cancer Research Consortium. Cancer Res Commun. 2022;2(10):1293-303.
Eskander 2023 (NCT03914612)	Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. New England journal of medicine. 2023;388(23):2159-70. Nct. Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914612 . 2019.
Eskander 2025	Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. Nature Medicine. 2025.

7.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Coleman 2023	Coleman RL, Garside J, Hurteau J, et al. Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Initiating First-Line Therapy in the United States. <i>Journal of Health Economics and Outcomes Research</i> . 2023;10(2):82-90.	Niewłaściwa interwencja (brak informacji na temat skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią w I linii leczenia)
Eskander 2023a	Eskander RN, Sill M, Miller A, et al. LBA43 Updated response data and analysis of progression free survival by mechanism of mismatch repair loss in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial. <i>Annals of Oncology</i> . 2023;34:S1284.	Abstrakt konferencyjny do badania Eskander 2023 (brak uzupełniających informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia – nowsze dane zostały przedstawione w Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024)
Eskander 2023b	Eskander R, Sill M, Beffa L, et al. Pembrolizumab versus placebo in addition to carboplatin and paclitaxel for measurable stage 3 or 4a, stage 4b or recurrent endometrial cancer: The phase 3, NRG GY018 study (LBA 10). <i>Gynecologic Oncology</i> . 2023;176:S42-S3.	Abstrakt konferencyjny do badania Eskander 2023 (brak uzupełniających informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia)
Eskander 2024	Eskander R, Sill M, Beffa L, et al. Overall survival and progression-free survival by PD-L1 status among endometrial cancer patients treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel as compared to carboplatin/paclitaxel plus placebo in the NRG GY018 trial. 2024. p. S5.	Abstrakt konferencyjny do badania Eskander 2023 (niewłaściwa interwencja, przedstawienie wyników w zależności od statusu PD-L1, co nie jest celem tej analizy klinicznej)
Foley 2023	Foley O, Vega B, Roque D, et al. Nutritional causes of anemia among patients with gynecologic malignancies receiving systemic cancer-directed therapy. <i>Gynecologic Oncology</i> . 2023;173:S16.	Abstrakt konferencyjny
Kct 2024	Kct. Phase 2 study of first-line carboplatin and paclitaxel in combination with pembrolizumab, followed by maintenance pembrolizumab with or without Nesuparib, in patients with newly diagnosed advanced or recurrent MMR-proficient (pMMR) endometrial cancer. https://trialssearchwho-int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009641 . 2024.	Brak wyników
Pineda 2020	Pineda MJ, Schilder J, Hill EK, et al. A Big Ten Cancer Research Consortium phase II trial of pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for advanced or recurrent endometrial cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2020;38(15).	Abstrakt konferencyjny do badania Barber 2022 (brak uzupełniających informacji o skuteczności i bezpieczeństwie leczenia)

7.9 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

7.9.1 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia

Stopień sprawności	Definicja
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

7.9.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 53), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 54, Tab. 55).

Tab. 53. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥ 10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm), - pomiar suwmiarką ≥ 10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne) - węzły chłonne ≥ 15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią ≥ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalna choroba piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).

Tab. 54. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> , CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do < 10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (< 10 mm osi krótka)
częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i> , PR)	- $\geq 30\%$ zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumę średnic	- nd
brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. <i>non-CR/non-PD</i>)	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	- $\geq 20\%$ wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu),	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. - Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebiegać statusu docelowej

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
	- oprócz względnego wzrostu o $\geq 20\%$, bezwzględny wzrost musi wynosić ≥ 5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. <i>stable disease</i> , SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 55. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

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

* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmianie niebędącej zmianą docelową może być uznana za progresję choroby

7.9.3 Kwestionariusz FACT-En (wersja 4)

Poniżej zamieszczono angielską wersję kwestionariusza jakości życia pacjentek z rakiem endometrium: *Functional Assessment of Cancer Therapy - Endometrial* (FACT-En) (FACIT 2024).

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
G51	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
G52	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
G53	I get support from my friends	0	1	2	3	4
G54	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
G55	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
G56	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box and go to the next section.</i>	☐				
G57	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
O1	I have swelling in my stomach area	0	1	2	3	4
O3	I have cramps in my stomach area	0	1	2	3	4
Hep8	I have discomfort or pain in my stomach area	0	1	2	3	4
ES6	I have vaginal bleeding or spotting	0	1	2	3	4
ES4	I have vaginal discharge	0	1	2	3	4
Hep1	I am unhappy about a change in my appearance	0	1	2	3	4
ES1	I have hot flashes/hot flushes	0	1	2	3	4
ES2	I have cold sweats	0	1	2	3	4
ES3	I have night sweats	0	1	2	3	4
HI7	I feel fatigued	0	1	2	3	4
ES8	I have pain or discomfort with intercourse	0	1	2	3	4
En1	I have trouble digesting food	0	1	2	3	4
B1	I have been short of breath	0	1	2	3	4
Cx6	I am bothered by constipation	0	1	2	3	4
BL2	I urinate more frequently than usual	0	1	2	3	4
En2	I have discomfort or pain in my pelvic area	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

<u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

7.9.4 Kwestionariusz FACT/GOG-Ntx (wersja 4)

Poniżej zamieszczono angielską wersję kwestionariusza jakości życia pacjentek z neurotoksycznością: *Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity* (FACIT 2024a).

FACT/GOG-NTX (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box and go to the next section.</i>	☐				
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

<u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
NTX 1	I have numbness or tingling in my hands.....	0	1	2	3	4
NTX 2	I have numbness or tingling in my feet.....	0	1	2	3	4
NTX 3	I feel discomfort in my hands.....	0	1	2	3	4
NTX 4	I feel discomfort in my feet.....	0	1	2	3	4
NTX 5	I have joint pain or muscle cramps	0	1	2	3	4
HN12	I feel weak all over.....	0	1	2	3	4
NTX 6	I have trouble hearing.....	0	1	2	3	4
NTX 7	I get a ringing or buzzing in my ears.....	0	1	2	3	4
NTX 8	I have trouble buttoning buttons	0	1	2	3	4
NTX 9	I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand	0	1	2	3	4
An6	I have trouble walking.....	0	1	2	3	4

7.9.5 Kwestionariusz PROMIS-Fatigue

Poniżej zamieszczono angielską wersję kwestionariusza PROMIS-Fatigue (PROMIS 2023).

PROMIS® Item Bank v1.0 – Fatigue – Short Form 13a (FACIT-Fatigue)

Fatigue – Short Form 13a (FACIT-Fatigue)

Please respond to each question or statement by marking one box per row.

During the past 7 days...

		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
PH7	I feel fatigued	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
PH2	I feel weak all over	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN1	I feel listless ("washed out")	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN2	I feel tired	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN5	I have energy	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
AN7	I am able to do my usual activities.....	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
AN8	I need to sleep during the day	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN12	I am too tired to eat	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN14	I need help doing my usual activities.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
AN16	I have to limit my social activity because I am tired	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

7.9.6 Kwestionariusz PROMIS-Physical Function

Poniżej zamieszczono skróconą angielską wersję kwestionariusza PROMIS- Physical Function (PROMIS 2020).

Physical Function – Short Form 4a

Please respond to each question or statement by marking one box per row.

		Without any difficulty	With a little difficulty	With some difficulty	With much difficulty	Unable to do
PFA11	Are you able to do chores such as vacuuming or yard work?.....	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
PFA21	Are you able to go up and down stairs at a normal pace?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
PFA23	Are you able to go for a walk of at least 15 minutes?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1
PFA33	Are you able to run errands and shop?	☐ 5	☐ 4	☐ 3	☐ 2	☐ 1

7.10 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 06.05.2025
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 0
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 7.7
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 7.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1

Wymaganie	Rozdział/Tabela
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.4.1.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).....	44
Ryc. 2. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w całej populacji badanej z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2023).....	66
Ryc. 3. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2023).	69
Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2023).	69
Ryc. 5. Analiza przeżycia wolnego od progresji w kluczowych podgrupach pacjentek z rakiem endometrium dMMR (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2023)*.	69
Ryc. 6. Analiza przeżycia wolnego od progresji w kluczowych podgrupach pacjentek z rakiem endometrium pMMR (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2023)*.	70
Ryc. 7. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	70
Ryc. 8. Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	71
Ryc. 9. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 16.12.2022 r.) (Eskander 2025).....	76
Ryc. 10. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2025).	76
Ryc. 11. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium dMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).	77
Ryc. 12. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentek z rakiem endometrium pMMR w badaniu NRG-GY018 (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).	77
Ryc. 13. Analiza przeżycia całkowitego (OS) - analiza wrażliwości w populacji pMMR w analizie <i>ad hoc</i> (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025).	78
Ryc. 14. Wykres liniowy empirycznej średniej zmiany według grupy leczenia w określonych punktach kontrolnych: FACT-En-TOI (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).....	79
Ryc. 15. Wykres liniowy empirycznej średniej zmiany według grupy leczenia w określonych punktach kontrolnych: PROMIS-Physical Function (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	80
Ryc. 16. Wykres liniowy empirycznej średniej zmiany według grupy leczenia w określonych punktach kontrolnych: PROMIS-Fatigue (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).....	81

Ryc. 17. Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza według RECIST v1.1 w analizie ad hoc w kohortach: (A) pMMR i (B) dMMR (Eskander 2025).....	83
Ryc. 18. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2024).....	115
Ryc. 19. Obiektywna odpowiedź na leczenie: procentowa zmiana guza w stosunku do wartości wyjściowej według statusu MMR/MSI (n=40) (Barber 2022).....	137
Ryc. 20. Czas trwania odpowiedzi według statusu MMR/MSI (n=28) (Barber 2022).	137
Ryc. 21. Przeżycie wolne od progresji ocenione za pomocą Kaplan-Meier'a wśród wszystkich pacjentek (N=46) (Barber 2022).....	138
Ryc. 22. Przeżycie wolne od progresji ocenione za pomocą Kaplan-Meier'a w zależności od statusu MMR/MSI (N=40) (Barber 2022).	138
Ryc. 23. Wykres Swimmer ilustruje PFS i czas trwania odpowiedzi dla każdej pacjentki według statusu MMR/MSI (n=43). Kolor zielony odpowiada niedoborowi MMR, niebieski - sprawnemu MMR, a szary oznacza nieznaną status MMR (Barber 2022).....	138

176

Tab. 18. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą FACT-EN-TOI (Automeris.io).	79
Tab. 19. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą PROMIS-Physical Function (Automeris.io).	79
Tab. 20. Analiza zmian od wizyty początkowej do 18. tygodnia oceniane za pomocą PROMIS-Fatigue (Automeris.io).	80
	81
Tab. 22. Obiektywna odpowiedź na leczenie dla kohort dMMR i pMMR (kohorta dMMR data odcięcia danych: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	83
Tab. 23. Obiektywna odpowiedź na leczenie dla kohort dMMR i pMMR (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	84
Tab. 24. Czas trwania odpowiedzi dla kohort dMMR i pMMR (kohorta dMMR data odcięcia danych: 16.12.2022 r.; kohorta pMMR data odcięcia danych: 06.12.2022 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	85
Tab. 25. Czas trwania odpowiedzi dla kohort dMMR i pMMR (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	85
	86
	87
	87
Tab. 29. Przeżycie wolne od progresji po kolejnej linii leczenia dla kohort dMMR i pMMR (data odcięcia danych: 18.08.2023 r.) (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	88
	89
	89
Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane ogółem (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	91
Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane - analiza pośrednia (Eskander 2023).	94
Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane ogółem - analiza <i>ad hoc</i> (Eskander 2025).	99
Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Eskander 2025, Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	101
Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: ciężkie zdarzenia niepożądane (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024)*.	103
Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa PEM/ChTX z PLA/ChTX: zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (Eskander 2023).	105
Tab. 38. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	109

Tab. 39. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane ze stosowanym leczeniem (Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024).	110
Tab. 40. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na infuzję (Eskander 2025).	111
Tab. 41. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na listopad 2024, VigiBase 2024).	115
Tab. 42. Skuteczność leczenia PEM/ChTX w porównaniu do PLA/ChTX w populacji pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, na podstawie wyników z badania NRG-GY018.	126
Tab. 43. Zestawienie wyników dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem z publikacji Liang 2024.	132
Tab. 44. Zestawienie wyników dla terapii pembrolizumabem skojarzonego z karboplatiną i paklitakselem z publikacji Kim 2024.	133
Tab. 45. Największy stopień toksyczności jaki wystąpił u >5% pacjentów w trakcie leczenia (Barber 2022).	139
Tab. 46. Największy stopień toksyczności jaki wystąpił u >5% pacjentów w trakcie leczenia związany ze stosowaniem pembrolizumabu (Barber 2022).	140
Tab. 47. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazie Medline (PubMed) na dzień 06.05.2025.	143
Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazie Embase na dzień 06.05.2025.	143
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium w bazie Cochrane na dzień 06.05.2025.	144
Tab. 50. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 (AMSTAR 2).	145
Tab. 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	156
Tab. 52. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook’a (Cook 1997).	157
Tab. 53. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). ...	163
Tab. 54. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).	163
Tab. 55. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).	164

Bibliografia

- AMSTAR 2** http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Barber 2022** Barber EL, Chen S, Pineda MJ, et al. Clinical and Biological Activity of Chemoimmunotherapy in Advanced Endometrial Adenocarcinoma: A Phase II Trial of the Big Ten Cancer Research Consortium. *Cancer Res Commun.* 2022 Oct;2(10):1293-1303. doi: 10.1158/2767-9764.crc-22-0147. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36388466; PMCID: PMC9648489.
- Bartoletti 2024** Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, et al. 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 Apr;125:102701. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102701. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38422895.
- Cella 1993** <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2F04236-000> [dostęp: 22.10.2024]
- ChPL Keytruda®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.11.2024]
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228-247.
- Eskander 2023** Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. 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.
- Eskander 2023a** LBA43 Updated response data and analysis of progression free survival by mechanism of mismatch repair loss in endometrial cancer (EC) patients (pts) treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel (CP) as compared to CP plus placebo (PBO) in the NRG GY018 trial. Eskander, R.N. et al. *Annals of Oncology*, Volume 34, S1284
- Eskander 2025** Eskander, R.N., Sill, M.W., Beffa, L. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nat Med* (2025). <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03566-1>
- FACIT 2024** <https://www.facit.org/measures/fact-en> [dostęp: 22.10.2024]
- FACIT 2024a** <https://www.facit.org/measures/fact-gog-ntx> [dostęp: 22.10.2024]
- FAERS** January - March 2017 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 24.10.2024]
August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

	https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018 [dostęp: 24.10.2024]
	January - March 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 24.10.2024]
	April - June 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 24.10.2024]
	July - September 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 24.10.2024]
	April - June 2022 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 24.10.2024]
FAERS 2024	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis [dostęp: 24.10.2024]
Farajimakin 2024	Farajimakin O. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Gynecologic Cancers: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2024 Jul 29;16(7):e65638. doi: 10.7759/cureus.65638. PMID: 39205726; PMCID: PMC11351005.
Gouveia 2025	Gouveia MC, Bonadio RC, Neto FL, et al. PD-1 or PD-L1 inhibitors in addition to first-line chemotherapy for endometrial cancer: an extracted individual patient data meta-analysis. <i>ecancermedicalsecience</i> . 2025;19. https://ecancer-org-1000037sf23d0.han3.wum.edu.pl/en/journal/article/1884-pd-1-or-pd-l1-inhibitors-in-addition-to-first-line-chemotherapy-for-endometrial-cancer-an-extracted-individual-patient-data-meta-analysis [dostęp: 09.05.2025]
Huang 2024	Huang D, Li S, Bai Y, Wang Y. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> . 2024;24(1).
Kamudoni 2021	Kamudoni P, Johns J, Cook KF, et al. Standardizing fatigue measurement in multiple sclerosis: the validity, responsiveness and score interpretation of the PROMIS SF v1.0 - Fatigue (MS) 8a. <i>Mult Scler Relat Disord</i> . 2021 Sep;54:103117. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 18.11.2024]
Keytruda® EPAR: Assessment Report 2024	
Kim 2024	Kim JH, Han KH, Park EY, et al. Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Gynecol Oncol</i> . 2024 Aug;187:85-91. doi: 10.1016/j.ygyno.2024.05.006. Epub 2024 May 11. PMID: 38735144.
Kim 2024b	Kim S, Noh JJ, Kim Y, et al. Psychometric validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial among endometrial cancer patients. <i>Cancer Med</i> . 2024 Mar;13(5):e7096.

- Kokori 2024** Kokori E, Olatunji G, Opeyemi AM, Aderinto N. THE EFFICACY AND SAFETY OF PEMBROLIZUMAB AND DOSTARLIMAB IN ADVANCED ENDOMETRIAL CARCINOMA: A SYSTEMATIC REVIEW. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2024;34:A181-A2.
- Kruczała 2018** Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych – od RECIST 1.0 do iRECIST. *Medycyna Praktyczna*, 2018. <https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist> [dostęp: 30.08.2024]
- Liang 2024** Liang KW, Chen LJ, Wang Chet al. Impact of programmed cell death protein 1 inhibitor therapy on the survival of patients with advanced or recurrent uterine cancers: a meta-analysis. *Front Immunol*. 2024 Mar 18;15:1331994. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331994. PMID: 38562939; PMCID: PMC10982406.
- Mirza 2025** Mirza MR, Lorusso D, Shen Q, et al. First-line treatments for advanced or recurrent endometrial cancer: Systematic literature review of clinical evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2025;206.
- Pan 2024** Pan B, Lai X, Lu J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*. 2024;14.
- PRISMA 2020** PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only. PRISMA 2020 flow diagram – PRISMA statement (prisma-statement.org) [dostęp: 21.11.2024]
- PROMIS 2020** https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Physical_Function_Scoring_Manual.pdf [dostęp: 22.10.2024]
- PROMIS 2023** https://www.healthmeasures.net/images/PROMIS/Differences_Between_PROMIS_Measures/PROMIS_Fatigue_Measure_Differences_05Dec2023.pdf [dostęp: 22.10.2024]
- Ren 2025** Ren J, Wang J, Wang Y, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Immunology*. 2025;16.
- Rozporządzenie MZ 2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp: 25.10.2024]
- Sandal 2022** Sandal LF, Young JJ, Sogaard K, Hartvigsen J. Convergent and Discriminative Validity of the PROMIS Physical Function 4 Questionnaire for Assessing Pain-related Disability in Low Back Pain Patients Seeking Chiropractic Care. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2022 Sep 15;47(18):1314-1320
- Saygin 2024** Saygin D, DiRenzo D, Raaphorst J, de Groot I, Bingham CO, Lundberg IE, Regardt M, Sarver C, de Visser M, Maxwell LJ, Beaton D, Kim JY, Needham M, Alexanderson H, Christopher-Stine L, Mecoli CA, Park JK; OMERACT Myositis Working Group. Responsiveness and meaningful thresholds of PROMIS pain interference, fatigue, and physical function forms in adults with idiopathic inflammatory myopathies: Report from the OMERACT Myositis Working Group. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Feb;64:152339.

- She 2024** She J, Chen Y, Liang C, et al. Evaluating the synergistic impact of PD-1/PD-L1 blockade and platinum-based chemotherapy in modulating the tumor microenvironment for enhanced T cell-mediated immune responses in advanced endometrial cancer: a meta-analysis. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 2024;45(6):5-16.
- VigiBase 2024** <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 24.10.2024]
- Webster 2003** Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79-85.