hta consulting

ANALIZA KLINICZNA

DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W SKOJARZENIU Z KARBOPLATYNĄ I PAKLITAKSELEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTEK Z PIERWOTNIE ZAAWANSOWANYM LUB NAWROTOWYM RAKIEM ENDOMETRIUM Z PMMR/MSS

Wersja 2.0

[redacted]

Kraków – grudzień 2025

HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 18.07.2025 (v1.0)

W dniu 15.12.2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTOW.423.2.1.2025.10.JSa.PP dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0).

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted]	kontrola prac, opracowanie metodyki, skrining tytułów i abstraktów, analiza pełnych tekstów, kwalifikacja badań, opis wyników, formułowanie treści analizy, wnioski, ograniczenia, dyskusja
[redacted]	Przeszukanie baz medycznych, skrining tytułów i abstraktów, analiza pełnych tekstów, kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, charakterystyka badań włączonych, poszerzona analiza bezpieczeństwa
[redacted]	Ekstrakcja danych, porównanie pośrednie.

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

Kontrola obliczeń: [redacted]

Kontrola merytoryczna: [redacted]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

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

Zamawiającego reprezentowała:
[redacted]

Spis treści

Indeks skrótów

AE Zdarzenia niepożądane
(Adverse Events)

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ALT Aminotransferaza alaninowa

ASCO Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
(American Society of Clinical Oncology)

AST Aminotransferaza asparaginianowa

AUC Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu
(area under the plasma concentration-time curve)

BICR Niezależna komisja
(Blinded independent central review)

CAR Karboplatyna
(Carboplatin)

CI Przedział ufności
(Confidence interval)

CR Całkowita odpowiedź na leczenie
(Complete response)

CTH Chemioterapia
(Chemotherapy)

dMMR Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów
(Deficient mismatch repair)

DCR Wskaźnik kontroli choroby
(Disease control rate)

DOR Czas trwania odpowiedzi
(Duration of response)

DOS Dostarlimab

DUR Durwalumab

ECOG Skala sprawności opracowana przez grupę ECOG
(Eastern Cooperative Oncology Group)

EMA Europejska Agencja Leków
(European Medicines Agency)

EOT Koniec leczenia
(End of treatment)

ESMO Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
(The European Society for Medical Oncology)

FAERS System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA
(FDA Adverse Event Reporting System)

FDA Amerykańska Agencja Żywności i Leków
(Food and Drug Administration)

FIGO Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów
(Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique)

FU Okres obserwacji
(Follow-up)

HR Hazard względny
(hazard ratio)

INV Badacz
(Investigator)

irAE Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym
(immune-related adverse events)

ITT Analiza wyników w randomizowanych podgrupach
(Intention-to-treat analysis)

LSM Średnia najmniejszych kwadratów
(Least Squares Mean)

MMR Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów
(Mismatch repair)

MSI-H Wysoka niestabilność mikrosatelitarna
(Microsatellite instability-high)

MSS Stabilność mikrosatelitarna
(Microsatellite stability)

NNH Liczba pacjentów, których trzeba poddać leczeniu, aby u jednej osoby wystąpił niepożądany efek*t*
(Number needed to harm)

NNT Liczba pacjentów, których trzeba poddać leczeniu, aby u jednej osoby uzyskać oczekiwany efekt terapeutyczny
(Number needed to treat)

OLA Olaparyb

ORR Odsetek obiektywnych/ogólnych odpowiedzi na leczenie
(Objective/overall response rate)

OI Okres interwencji

OS Przeżycie całkowite
(Overall survival)

PAC Paklitaksel
(Paclitaxel)

PD Progresja choroby
(Progressive disease)

PEM Pembrolizumab

PFS Przeżycie wolne od progresji
(Progression-free survival)

PFS2 Przeżycie wolne od drugiej progresji
(Progression-free survival 2)

PICOS Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań

PLC Placebo

pMMR Poprawna naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów
(Proficient mismatch repair)

PR Częściowa odpowiedź na leczenie
(Partial response)

PROs Punkty końcowe raportowane przez pacjenta
(Patient-reported outcomes)

PTOK Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO Polska Unia Onkologii

RCT Randomizowane badanie kliniczne
(Randomized controlled trial)

RD Różnica ryzyka
(Risk difference)

RECIST Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych
(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

RR Ryzyko względne
(Relative risk)

RWD Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
(Real World Data)

SAE Poważne zdarzenia niepożądane
(Serious adverse events)

SE Błąd standardowy
(*Standard Error*)

SD Stabilizacja choroby
(Stable disease)

TEAE Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
(Treatment Emergent Adverse Event)

URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)

Streszczenie

Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatyną (CAR) i paklitakselem (PAC) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR, ang. *proficient mismatch repair*), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS, ang. *Microsatellite stable*), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Pierwotny protokół przeglądu systematycznego zakładał porównanie z jednym komparatorem – CTH z zastosowaniem CAR i PAC, ponieważ w tamtym czasie była to jedyna refundowana opcja leczenia pacjentek z populacji docelowej i w ramach analizy problemu decyzyjnego uznano ją za jedyny właściwy komparator.

W trakcie realizacji prac doszło jednak do zmiany warunków refundacji – od października 2025 r. pacjentki z populacji docelowej uzyskały dostęp do refundowanej immunoterapii z zastosowaniem pembrolizumabu (PEM) w skojarzeniu z CTH (dalej: PEM + CAR/PAC) lub durwalumabu (DUR) w skojarzeniu z CTH a następnie z olaparybem (OLA)(dalej: DUR + OLA + CAR/PAC). W związku z tym, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, schematy te zostały uznane za dodatkowe komparatory dla ocenianej interwencji, a protokół analizy został odpowiednio zmodyfikowany i rozszerzony.

Ostatecznie przeprowadzono pełny przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji w porównaniu z CAR/PAC, natomiast w przypadku porównań z PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC wykorzystano istniejące przeglądy systematyczne przygotowane na potrzeby analiz klinicznych dla tych interwencji. Następnie dokonano ich aktualizacji od daty ostatniego przeszukania w celu identyfikacji najnowszych doniesień naukowych.

Przeprowadzone przeszukania prowadzono zgodnie z przyjętym protokołem. Dokonano przeszukania baz medycznych oraz źródeł dodatkowych w kierunku opublikowanych dotychczas przeglądów systematycznych, badań klinicznych oraz doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej. Do analizy włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki. Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków. Ostatniego przeszukania baz informacji medycznej dokonano: 28.11.2025 r.

Zidentyfikowane opracowania poddano ocenie wiarygodności, charakterystyce oraz ekstrakcji danych zgodnie z zasadami określonymi w szczegółowym protokole opracowanym przed rozpoczęciem prac. Przeprowadzono zarówno analizę jakościową, jak i ilościową zidentyfikowanych danych. W pierwszej kolejności opierano się na

wynikach porównań bezpośrednich, a w przypadku ich braku oceniono zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego. W analizie pośredniej wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej zaprezentowane w Odpowiedzi na Uwagi Minimalne (pismo OT.423.1.17.2025.04.TG) w procesie oceny produktu leczniczego Imfinzi i Lynparza, [redacted] Przewidziano także możliwość naiwnego zestawienia danych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia formalnego porównania pośredniego.

Charakterystyka badań klinicznych

Ostatecznie w analizie klinicznej uwzględniono 1 badanie randomizowane – RUBY, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS w schemacie złożonym z CAR/PAC w porównaniu do PLC + CAR/PAC oraz po 1 badaniu dla komparatorów, które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego (NRG-GY018 dla PEM + CAR/PAC) oraz DUO-E dla DUR + OLA + CAR/PAC). W przeszukaniu odnaleziono również 13 przeglądów systematycznych. Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej.

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

Do badania włączono 494 pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, które w wyniku randomizacji przydzielono do grupy badanej (DOS + CAR/PAC) lub kontrolnej (PLC + CAR/PAC) – populacja ITT (ang. *intention-to-treat*). Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniała predefiniowana podgrupa 376 pacjentek z pMMR/MSS, w tym 192 pacjentki otrzymujące DOS oraz 184 pacjentki stosujące PLC. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo wyniki dla populacji ogólnej (*safety set*).

Pacjentki otrzymywały DOS w dawce 500 mg lub PLC we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m2 powierzchni ciała), co 3 tygodnie przez pierwszych 6 cykli, a następnie DOS w dawce 1000 mg lub PLC podawane co 6 tygodni przez okres do 3 lat lub do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza o przerwaniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu pacjenta.

W ramach badania oceniano wpływ terapii na przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), wskaźniki odpowiedzi, w tym obiektywną odpowiedź (ORR), odpowiedź całkowitą (CR), czas trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od ponownej progresji (PFS2), a także punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs), w tym jakość życia, oraz profil bezpieczeństwa leku.

Planowany termin zakończenia badania to 26.11.2026 r. Aktualnie (stan na 11.07.2025) dostępne są wyniki dwóch predefiniowanych analiz śródterminowych (IA, ang. *interim analysis*): IA1 z punktem odcięcia w dniu 29.09.2022 r. oraz medianą okresu obserwacji 24,8 mies.; IA2 z punktem odcięcia 22.09.2023 r. oraz medianą okresu obserwacji 37,2 mies.

Badania **NRG-GY018 (NCT03914612)** oraz **DUO-E (NCT04269200),** podobnie jak badanie RUBY, były randomizowanymi, wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi badaniami III fazy przeprowadzonymi w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Celem badań była ocena skuteczności odpowiednich schematów immunoterapii (PEM oraz DUR) dodanych do chemioterapii CAR/PAC w porównaniu z samą

chemioterapią (PLC + CAR/PAC) u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. W obu badaniach przedstawiono wyniki także dla podgrupy pMMR/MSS. Analiza jednorodności pomiędzy tymi badaniami a badaniem RUBY wykazała wysoki stopień zgodności w zakresie metodyki, charakterystyki populacji, punktów końcowych oraz wyników uzyskanych w grupie referencyjnej, co umożliwiło przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego.

Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie DOS + CAR/PAC VS PLC + CAR/PAC

Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w ramach badania RUBY wskazują, że zastosowanie DOS w skojarzeniu z CTH (CAR/PAC) u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (populacja ITT) pozwala na uzyskanie istotnej poprawy w zakresie przeżycia całkowitego (HR = 0,69 [0,54; 0,89]) oraz przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,64 [0,51; 0,80]).

W analizowanej subpopulacji pacjentek z pMMR/MSS, objętej niniejszą analizą kliniczną, zastosowanie terapii złożonej z DOS wiązało się z 24-procentową redukcją ryzyka progresji choroby (HR = 0,76 [0,60; 0,98]). Odsetek pacjentek wolnych od progresji w 24. miesiącu obserwacji był o blisko 10 punktów procentowych wyższy w grupie badanej (28,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej (18,8%). Korzystny wpływ DOS na redukcję ryzyka progresji obserwowano niezależnie od predefiniowanych charakterystyk, takich jak wiek, rasa, region geograficzny, typ histologiczny, wcześniejsza radioterapia czy status choroby w momencie rozpoczęcia leczenia. Zaobserwowano również wyraźny trend wskazujący na 21-procentową redukcję śmiertelności (HR = 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,0493) u pacjentek z pMMR/MSS leczonych DOS w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana przeżycia całkowitego była dłuższa o 7 miesięcy (34 vs 27 miesięcy), a odsetki 2-letnich przeżyć całkowitych wyższe o ok. 13 punktów procentowych (66,5% vs 53,2%). Różnice te należy uznać za istotne klinicznie.

Zastosowanie DOS przekłada się również na wyraźną poprawę trwałości uzyskanej odpowiedzi. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 i 24 miesiącach było niemal dwukrotnie wyższe w grupie DOS+CAR/PAC w porównaniu do grupy kontrolnej (12 mies.: 41,6% vs 23,8%; 24 mies.: 28,4% vs 13,5%). Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) oraz odpowiedź ogólną (ORR), a zatem obserwowany wpływ DOS na długość utrzymywania się odpowiedzi sugeruje, że sama CTH może wywoływać porównywalny efekt początkowy, jednak odpowiedź ta jest znacznie mniej trwała. W efekcie, przewaga terapii skojarzonej z DOS dotyczy przede wszystkim jej długofalowej skuteczności.

Dodatkowo, w grupie leczonej DOS wydłużeniu uległo PFS2 – mediana wyniosła 24,6 miesiąca vs 15,9 miesiąca w grupie kontrolnej, co odpowiada 26-procentowej redukcji ryzyka (HR = 0,74 [0,57; 0,97]). Po 12 miesiącach 51,0% pacjentek w grupie badanej pozostawało bez progresji wobec 38,7% w grupie kontrolnej; po 36 miesiącach – odpowiednio 42,0% vs 31,2%. Różnice te odnotowano mimo faktu, że znaczna część pacjentek z grupy kontrolnej otrzymywała immunoterapię w kolejnych liniach leczenia, co mogło działać na korzyść tego ramienia. Tym samym, przyjęte podejście do oceny efektów leczenia można uznać za konserwatywne, ponieważ uwzględniało ono sytuację, w której pacjentki z ramienia kontrolnego miały dostęp do skutecznych terapii w późniejszych etapach leczenia, potencjalnie zacierając rzeczywiste różnice między porównywanymi grupami.

[redacted]

Porównanie DOS + CAR/PAC z PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC

Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących DOS + CAR/PAC z PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC, oceniono zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego. Analiza wskazała, że formalne porównanie pośrednie ma ograniczoną wiarygodność ze względu na heterogeniczność badań, w tym różnice metodologiczne oraz różnice w charakterystykach wyjściowych populacji. Z tego względu w pierwszej kolejności wykorzystano wyniki badań pierwotnych oraz zestawienie naiwne.

Następnie przedstawiono wyniki wcześniej opublikowanej metaanalizy sieciowej (NMA), obejmującej porównanie DOS + CAR/PAC względem DUR + OLA + CAR/PAC. [redacted]

Dla wszystkich analizowanych schematów dostępne są dane kliniczne dla skuteczności względem PLC, pochodzące z wysokiej jakości badań RCT 3. fazy. W badaniach tych wykazano, że zarówno DOS + CAR/PAC, jak i schematy oparte na PEM i DUR + OLA stanowią skuteczną opcję leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, przy czym tylko w przypadku DOS wykazano istotny statystycznie wpływ na OS w ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (opisano wyżej). W podgrupie pMMR/MSS w przypadku wszystkich schematów raportowano korzystny trend w zakresie wpływu na OS, poniżej progu istotności statystycznej, przy jednocześnie istotnym wpływie na PFS.

[redacted]

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie (DOS + CAR/PAC VS PLC + CAR/PAC)

Dostarlimab stosowany w skojarzeniu z CTH charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. [redacted]

Porównanie DOS + CAR/PAC vs PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o porównanie naiwne, ponieważ heterogeniczność danych nie pozwoliła na wiarygodne zastosowanie formalnego porównania pośredniego.

W przypadku analizy bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niezasadne ze względu na heterogeniczność danych, która mogłaby w istotny sposób wpłynąć na wiarygodność wyników (w szczególności istotne różnice w długości obserwacji). W związku z tym w analizie oparto się wyłącznie na naiwnym zestawieniu wyników. Jakościowa ocena danych wskazuje, że analizowane schematy immunochemioterapii charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, wykazując umiarkowany wpływ na

ryzyko występowania AE ≥ 3. stopnia, AE prowadzących do przerwania leczenia, SAE oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Wnioski końcowe

Wyniki badania RUBY potwierdzają, że dodanie DOS do standardowej CTH wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi w postaci wydłużenia OS oraz PFS w populacji ogólnej, odpowiadającej pełnej populacji proponowanego programu lekowego, przy jednoczesnym zachowaniu jakości życia oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Schemat DOS + CAR/PAC pozostaje obecnie jedyną strategią immunochemioterapii, dla której wykazano istotny statystycznie i klinicznie wpływ na OS w populacji ITT, z czego 76% stanowiły pacjentki z pMMR/MSS.

Spójność efektu terapeutycznego obserwowana jest również w populacji pacjentek z pMMR/MSS, w której odnotowano korzystny kierunek efektu w zakresie OS, istotne wydłużenie PFS oraz zwiększenie odsetka pacjentek z trwałą odpowiedzią na leczenie (>12 miesięcy).

W populacji pacjentek z pMMR/MSS schemat DOS + CAR/PAC wykazuje porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa względem alternatywnych schematów immunochemioterapii, tj. PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w schemacie skojarzonym z karboplatyną (CAR) i paklitakselem (PAC) u dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR, ang. *proficient mismatch repair), ze* stabilnością mikrosatelitarną (MSS, ang. *Microsatellite stable*), będących kandydatkami do terapii systemowej, tj. pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo lub pacjentek po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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 [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium o dowolnym typie histologicznym: • po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV, lub • niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub • z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub • po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii, bez zaburzeń w systemie genów naprawczych (pMMR), ze stabilnością mikrosatelitarną (MSS) spełniające kryteria włączenia do programu lekowego.
Interwencja	DOS (Jemperli®) w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator	• Chemioterapia (CTH) z zastosowaniem CAR i PAC (+/- placebo (PLC)), • Pembrolizumab (PEM) w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL, • Durwalumab (DUR) w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie z olaparybem (OLA) w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.
Punkty końcowe	Dla porównania bezpośredniego: • Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), • Przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*), • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective/overall response rate*), • Odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*), • Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*), • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. *duration of response*), • Przeżycie wolne od drugiej progresji (PFS2, ang. *progression free survival* - 2), • Kolejne linie leczenia, • Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *Patient-reported outcomes*), w tym jakość życia, • Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (AE, *adverse events*), ciężkie AE (SAE, *serious adverse events*), AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u ≥10% pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną. Dla porównania pośredniego / zestawienia naiwnego: • OS, • PFS, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania
Metodyka	• Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD) oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono DOS.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

Pierwotny protokół przeglądu systematycznego zakładał porównanie z jednym komparatorem – CTH z zastosowaniem CAR i PAC, ponieważ w tamtym czasie była to jedyna refundowana opcja leczenia pacjentek z populacji docelowej.

W trakcie realizacji prac doszło jednak do zmiany warunków refundacji – od października 2025 r. pacjentki z populacji docelowej uzyskały dostęp do refundowanej immunoterapii z zastosowaniem pembrolizumabu (PEM) w skojarzeniu z CTH (dalej: PEM + CAR/PAC) lub durwalumabu (DUR) w skojarzeniu z CTH a następnie z olaparybem (OLA)(dalej: DUR + OLA + CAR/PAC). W związku z tym, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, schematy te zostały uznane za dodatkowe komparatory dla ocenianej interwencji, a protokół analizy został odpowiednio zmodyfikowany i rozszerzony.

Ostatecznie przeprowadzono pełny przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji w porównaniu z CAR/PAC, natomiast w przypadku porównań z PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC wykorzystano istniejące przeglądy systematyczne przygotowane na potrzeby analiz klinicznych dla tych interwencji [4, 5]. Następnie dokonano ich aktualizacji od daty ostatniego przeszukania w celu identyfikacji najnowszych doniesień naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia z /do analizy klinicznej – przeszukanie dla ocenianej interwencji

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium pMMR/MSS, będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczone uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.	• Inna populacja
Interwencja	DOS w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	–
Komparatory	• CTH z zastosowaniem CAR i PAC (+/- PLC), • PEM w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL, • DUR w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie z olaparybem w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL.	• Inny komparator, w tym hormonoterapia lub chemioterapia obejmująca substancje inne niż wymienione.
Punkty końcowe	Dla porównania bezpośredniego: • OS, • PFS, • ORR, • CR, • DCR, • DOR, • PFS2, • Kolejne linie leczenia, • PROs, w tym jakość życia, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u ≥10% pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną. Dla porównania pośredniego / zestawienia naiwnego: • OS, • PFS, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania	• Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
Metodyka	• Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo DOS względem komparatora, • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono terapię złożoną DOS + CAR/PAC.	• Opisy pojedynczych przypadków oraz prace uwzględniające ≤5 pacjentek, • Badania jednoramienne, • Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki jedynie dla DOS stosowanego w monoterapii
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego.	-

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia z /do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora: PEM + CTH

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium pMMR/MSS, będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczone uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.	• Inna populacja
Interwencja	PEM w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	–

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	• DOS w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL, • CTH z zastosowaniem CAR i PAC.	• Inny komparator.
Punkty końcowe	Dla porównania bezpośredniego: • OS, • PFS, • ORR, • CR, • DCR, • DOR, • PFS2, • Kolejne linie leczenia, • PROs, w tym jakość życia, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u ≥10% pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną. Dla porównania pośredniego / zestawienia naiwnego: • OS, • PFS, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania	• Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
Metodyka	• Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do DOS + CAR/PAC lub badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, • Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo w porównaniu do DOS + CAR/PAC.	• Badania, które nie umożliwiają porównania z ocenianą interwencją, w tym badania jednoramienne
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego.	-

Tabela 4.
Kryteria włączenia i wykluczenia z /do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora: DUR + OLA + CTH

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium pMMR/MSS, będące kandydatkami do terapii systemowej, tj. nieleczone uprzednio systemowo lub po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, u których doszło do progresji choroby po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia chemioterapii.	• Inna populacja
Interwencja	DUR w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w OLA w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	–
Komparatory	• DOS w skojarzeniu z CAR i PAC a następnie w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL, • CTH z zastosowaniem CAR i PAC.	• Inny komparator.

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Dla porównania bezpośredniego: • OS, • PFS, • ORR, • CR, • DCR, • DOR, • PFS2, • Kolejne linie leczenia, • PROs, w tym jakość życia, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania, AE szczegółowe występujące u ≥10% pacjentek, AE związane z odpowiedzią immunologiczną. Dla porównania pośredniego / zestawienia naiwnego: • OS, • PFS, • Bezpieczeństwo: AE, SAE, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii / zmiany dawkowania	• Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
Metodyka	• Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do DOS + CAR/PAC lub badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, • Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo w porównaniu do DOS + CAR/PAC.	• Badania, które nie umożliwiają porównania z ocenianą interwencją, w tym badania jednoramienne
Inne	• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego.	-

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

Przeprowadzono pełny przegląd systematyczny dla ocenianej interwencji oraz jej porównania z CAR/PAC, natomiast w przypadku porównań z PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC wykorzystano istniejące przeglądy systematyczne przygotowane na potrzeby analiz klinicznych dla tych interwencji (patrz rozdz. 2.1)[4, 5]. Następnie dokonano ich aktualizacji od daty ostatniego przeszukania w celu identyfikacji najnowszych doniesień naukowych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać

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

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów. Wyjątek stanowiły wyszukiwania aktualizacyjne dla komparatorów PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC, w których ograniczono zakres do rekordów opublikowanych po dacie ostatniego przeszukania w oryginalnych przeglądach, tj. od 06.05.2025 r. dla PEM + CAR/PAC oraz 21.10.2024 r. dla DUR + OLA + CAR/PAC.

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

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

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

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

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

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 21 lutego 2025 r. (bazy PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL) oraz 17 marca 2025 r. (dodatkowe źródła danych). Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 28.11.2025 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks B).

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

2.4. Selekcja badań klinicznych

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

W przypadku przeszukań dla komparatorów PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC w pierwszej kolejności wykorzystano listy badań włączonych do oryginalnych przeglądów systematycznych. Następnie przeprowadzono własne przeszukania aktualizacyjne, a selekcję doniesień przeprowadzono zgodnie z powyższą metodyką.

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

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

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

- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [6].

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

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

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

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

2.6. Ekstrakcja danych

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

W analizie uwzględniano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (FU, ang. *follow up*). W pierwszej kolejności uwzględniano dane dla populacji docelowej, tj. podgrupy pMMR/MSS. W sytuacjach, gdy dane te nie były dostępne, a także w ramach analizy bezpieczeństwa oraz uzupełniająco dla głównych punktów końcowych dot. skuteczności (OS, PFS), uwzględniano również wyniki dla populacji ogólnej, obejmującej dodatkowo pacjentki z dMMR/MSI-H.

Ekstrakcję danych dla komparatorów ograniczono do punktów końcowych dostępnych dla ocenianej interwencji – nie ekstrahowano wyników, w przypadku których nie było możliwości przeprowadzenia porównania.

2.7. Analiza statystyczna

Porównanie bezpośrednie

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

Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej, tj. PLC (rozdz. 4.3).

W pierwszej kolejności zaprezentowano wyniki metaanalizy sieciowej zaprezentowane w Odpowiedzi na Uwagi Minimalne (pismo OT.423.1.17.2025.04.TG) w procesie oceny produktu leczniczego Imfinzi i Lynparza [7]. Szczegóły dotyczące założeń analizy oraz metodyki dostępne są w materiale źródłowym.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

[redacted]

[redacted]

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - \underline{W_p}}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.2 (program do meta-analiz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Naiwne zestawienie wyników

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia formalnego porównania pośredniego przewidziano możliwość zestawienia wyników naiwnie, bez dostosowania oraz bez analizy statystycznej. Zestawienie naiwne ograniczono do kluczowych punktów końcowych dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa zgodnie z PICO analizy.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

Przeszukanie dla DOS + CAR/PAC

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 464 pozycje bibliograficzne (Rysunek 1), z których po usunięciu duplikatów pozostało 320 rekordów. Po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 91 pozycji. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło jedno badanie RCT – RUBY, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS w schemacie złożonym z CAR/PAC w analizowanej populacji. Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających kryteria kwalifikacji do analizy klinicznej.

Ostatecznie, w ramach przeszukania głównego oraz przeszukań aktualizacyjnych (ostatnie przeszukanie: 28.11.2025) do analizy włączono 1 badanie RCT (RUBY) opisane w 6 publikacjach (Tabela 5) oraz 13 przeglądów systematycznych uwzględniających ocenianą interwencję (Tabela 7).

Dodatkowo w analizie porównawczej (DOS + CAR/PAC vs PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC) uwzględniono wyniki metaanalizy sieciowej opublikowane w Odpowiedzi na Uwagi Minimalne (pismo OT.423.1.17.2025.04.TG) w procesie oceny produktu leczniczego Imfinzi i Lynparza [7].

Przeszukanie dla PEM + CAR/PAC

Z listy badań włączonych do oryginalnego przeglądu systematycznego (analiza kliniczna dla produktu leczniczego Keytruda [4]) jedno badanie spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy – NRG-GY018 (łącznie 4 publikacje, Tabela 6). W ramach własnego przeglądu aktualizacyjnego (ostatnie przeszukanie: 28.11.2025) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Przeszukanie dla DUR + OLA + CAR/PAC

Z listy badań włączonych do oryginalnego przeglądu systematycznego (analiza kliniczna dla produktów leczniczych Imfinzi i Lynparza [5]) jedno badanie spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy – DUO-E (łącznie 6 publikacji, Tabela 6). W ramach własnego przeglądu aktualizacyjnego (ostatnie przeszukanie: 28.11.2025) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tabela 5.
Lista badań klinicznych włączonych do analizy – przeszukanie dla ocenianej interwencji

Lp.	Badanie	Interwencja	Komparator	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
1.	**RUBY (NCT03981796)**	DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	Mirza 2023	Publikacja główna, wyniki pierwszej analizy cząstkowej	[9]
				NCT03981796	Raport z rejestru clinicaltrials.gov	[10]
				[redacted]		[redacted]
				Powell 2024	Wyniki drugiej analizy cząstkowej	[12]
				Auranen 2024	Wyniki drugiej analizy cząstkowej	[13]
				Mirza 2023a	Abstrakt konferencyjny, analiza w podgrupach w zależności od klasyfikacji molekularnej	[14]

Tabela 6.
Lista badań klinicznych włączonych do analizy – przeszukanie dla komparatorów

Lp.	Badanie	Interwencja	Komparator	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
DUR + OLA + CAR/PAC vs CAR/PAC						
1.	**DUO-E (NCT04269200)**	DUR (+/- OLA) + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	Westin 2024	Publikacja główna	[15]
				Baurian 2024	Doniesienie konferencyjne	[16]
				Chon 2024	Doniesienie konferencyjne	[17]
				Van Nieuwenhuysen 2024	Doniesienie konferencyjne	[18]
				Van Nieuwenhuysen 2024a	Doniesienie konferencyjne	[19]
				EPAR Imfinzi	Raport EPAR nt. leku Imfinzi	[20]
PEM + CAR/PAC vs CAR/PAC						
2.	**NRG-GY018 (NCT03914612)**	PEM + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	Eskander 2023	Publikacja główna	[21]
				Eskander 2025	Publikacja dodatkowa	[22]
				NCT03914612	Raport z rejestru clinicaltrials.gov	[23]
				EPAR Keytruda	Raport EPAR nt. leku Keytruda	[24]

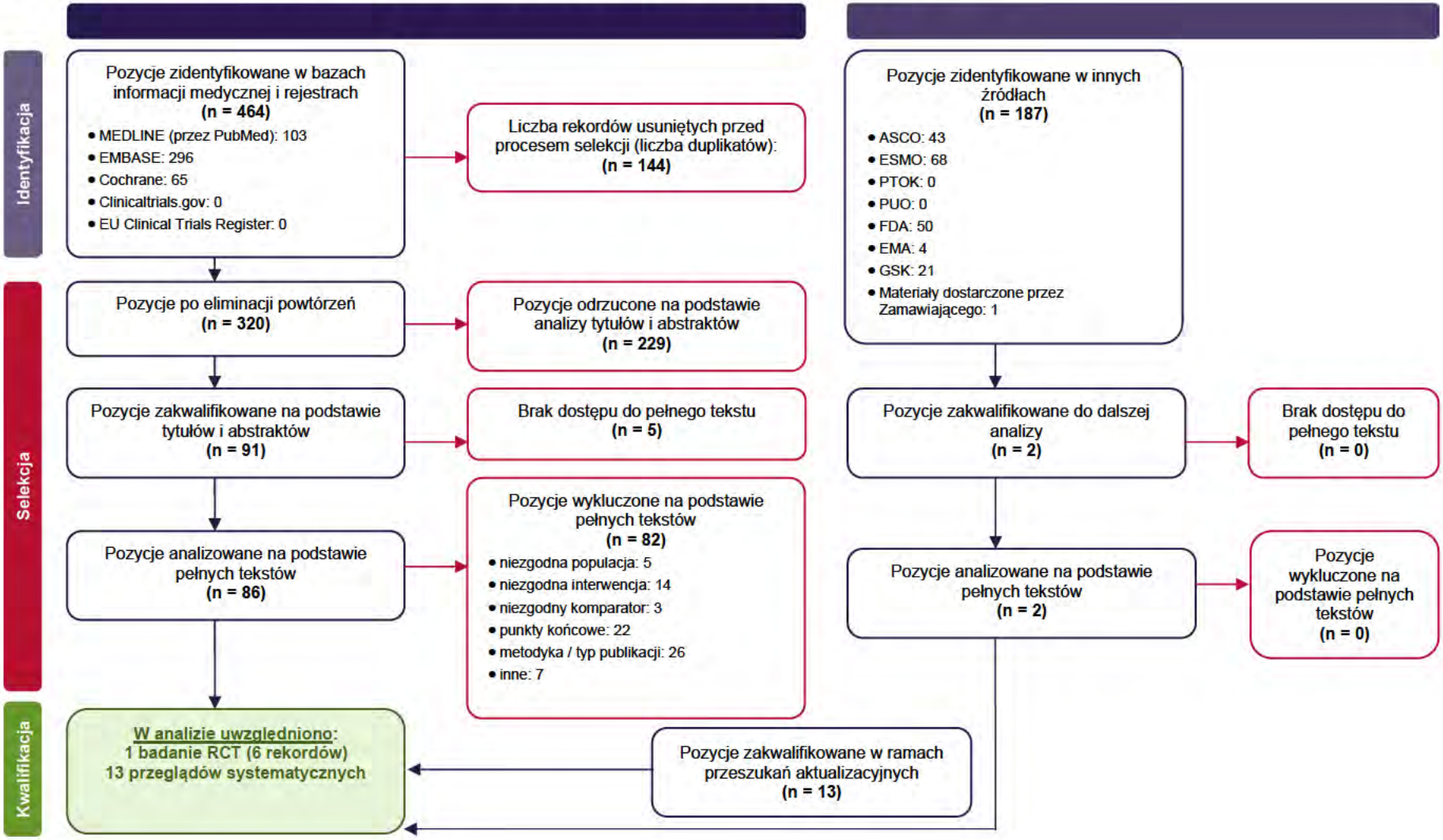
Tabela 7.
Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Akronim	Typ publikacji	Ref.
1.	**Bartoletti 2024**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[25]
2.	**Bogani 2024**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[26]
3.	**Gouveia 2025**	Meta-analiza indywidualnych danych pacjenckich	[27]
4.	**Huang 2024**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[28]
5.	**Kaya 2025**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[29]

Lp.	Akronim	Typ publikacji	Ref.
6.	**Kim 2024**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[30]
7.	**Mirza 2025**	Przegląd systematyczny bez metaanalizy	[31]
8.	**Ren 2025**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[32]
9.	**Saad 2025**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[33]
10.	**She 2024**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[34]
11.	**Tang 2025**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[35]
12.	**Villacampa 2025**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[36]
13.	**Zhu 2024**	Przegląd systematyczny z metaanalizą	[37]
14.	*Metaanaliza sieciowa opublikowana w Odpowiedzi na Uwagi Minimalne (pismo OT.423.1.17.2025.04.TG) w procesie oceny produktu leczniczego Imfinzi i Lynparza*[a]		[7]

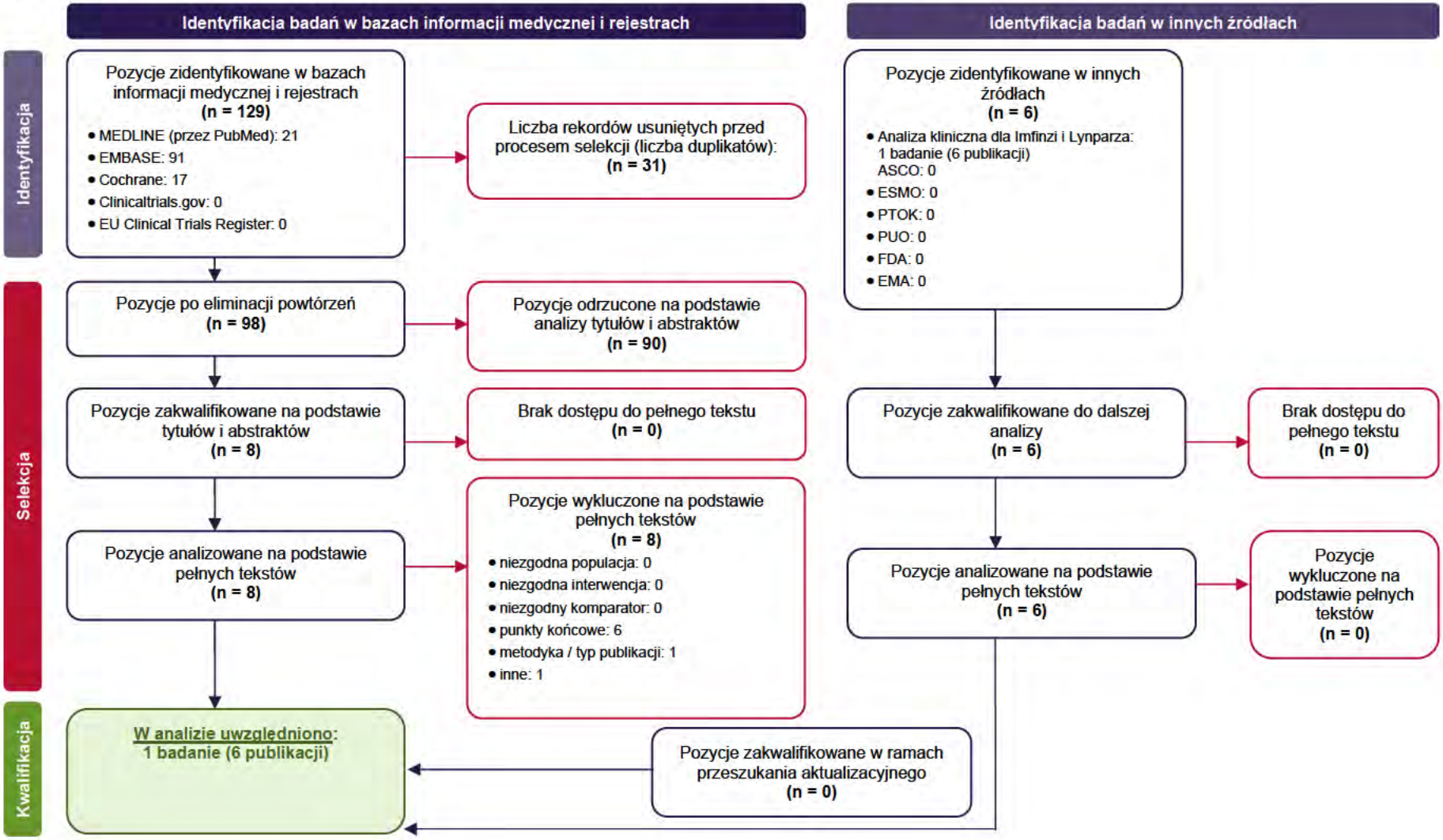
a) pozycja zidentyfikowana w ramach przeszukania uzupełniającego.

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DOS + CAR/PAC



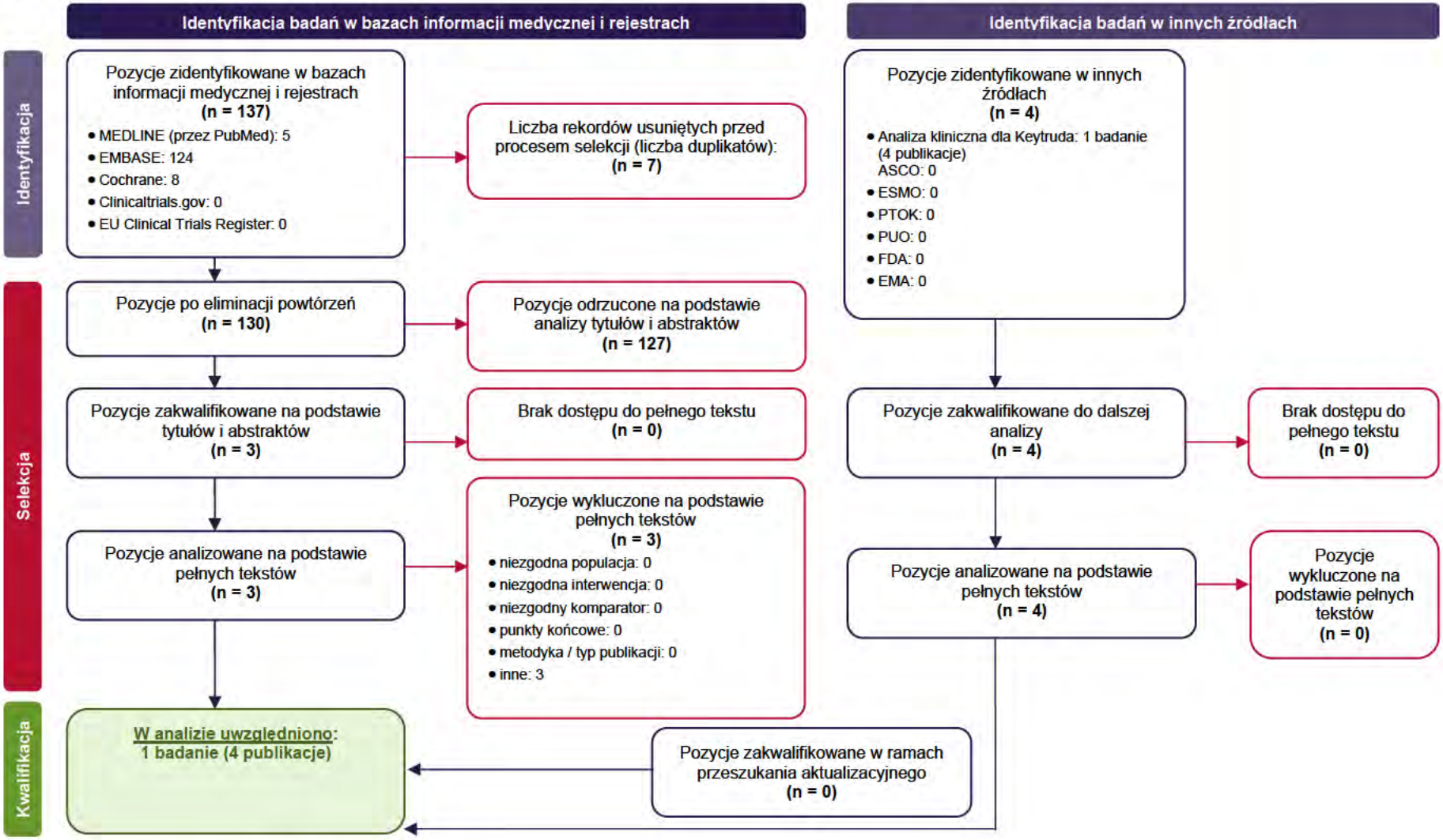
Ostatnie przeszukanie przeprowadzono: 28.11.2025 r.

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DUR + OLA + CAR/PAC



Ostatnie przeszukanie przeprowadzono: 28.11.2025 r.

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań klinicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla PEM + CAR/PAC



Ostatnie przeszukanie przeprowadzono: 28.11.2025 r.

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

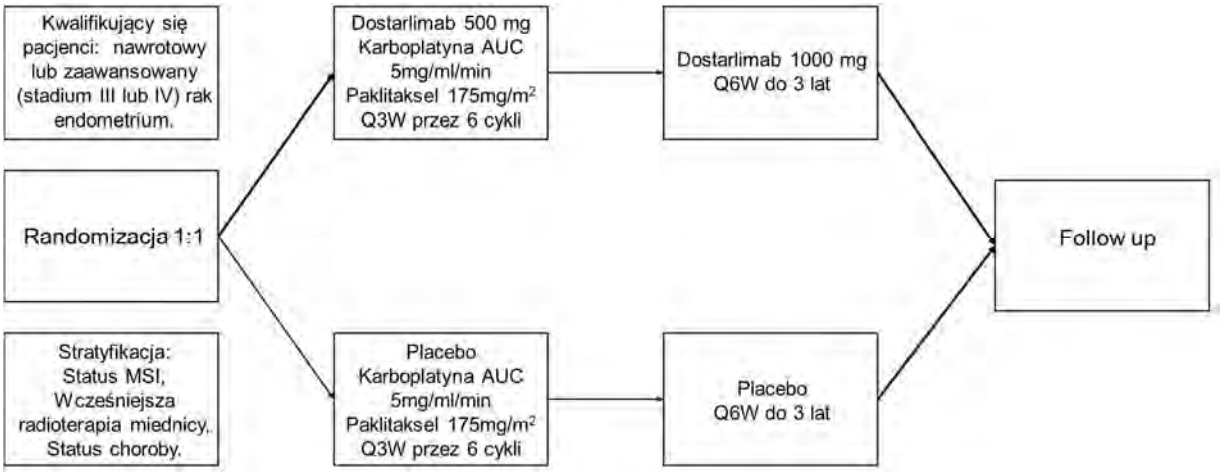
4.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji

Badanie RUBY (NCT03981796) [9, 10] to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na status dMMR/MSI-H lub pMMR/MSS, wcześniejszą radioterapię miednicy wiązką zewnętrzną oraz fazę choroby (z wyszczególnieniem choroby pierwotnej w stadium III, w stadium IV lub choroby nawrotowej).

Do badania włączono 494 pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, które w wyniku randomizacji przydzielono do grupy badanej (DOS + CAR/PAC) lub kontrolnej (PLC + CAR/PAC). Pacjentki otrzymywały DOS w dawce 500 mg lub PLC we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m2 powierzchni ciała), co 3 tygodnie przez pierwszych 6 cykli, a następnie DOS w dawce 1000 mg lub PLC podawane co 6 tygodni przez okres do 3 lat lub do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji lekarza o przerwaniu leczenia, wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu pacjenta (Rysunek 4).

Planowany termin zakończenia badania to 26.11.2026 r. Aktualnie (stan na 11.07.2025) dostępne są wyniki dwóch predefiniowanych analiz śródterminowych (IA, ang. *interim analysis*): IA1 z punktem odcięcia 29.09.2022 z medianą okresu obserwacji 24,8 mies.; IA2 z punktem odcięcia 22.09.2023 r. z medianą okresu obserwacji 37,2 mies.

Rysunek 4.
Schemat badania RUBY [38]



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

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

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniała predefiniowana podgrupa 376 pacjentek z pMMR/MSS, w tym 192 pacjentki otrzymujące DOS oraz 184 pacjentki stosujące PLC. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo wyniki dla populacji ogólnej (*safety set*).

Charakterystykę badania wraz z oceną ryzyka błędu systematycznego przedstawiono w formie tabelarycznej (Tabela 8, Tabela 9, Aneks D).

Tabela 8.
Uproszczona charakterystyka badania RUBY [9]

Kryterium		**RUBY (NCT03981796) [9, 10]**			
Metodyka					
Typ badania		Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III (typ wg AOTMiT: IIA)			
Populacja badana		Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium			
I-rz. punkty końcowe		PFS, OS			
Charakterystyka populacji					
Grupa		**Populacja docelowa (pMRR/MSS)**		**Populacja ogólna[a]**	
		DOS + CAR/PAC	**PLC + CAR/PAC**	**DOS + CAR/PAC**	**PLC + CAR/PAC**
Schemat leczenia		DOS (500 mg IV) + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> DOC (1000 mg)	PLC + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> PLC	DOS (500 mg IV) + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> DOC (1000 mg)	PLC + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> PLC
Liczba pacjentek		192	184	245	249
Okres obserwacji		mediana 37,5 mies.		mediana 37,2 mies.	
		Ostatnia data odcięcia: 28.09.2023 r.			
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	bd	bd	145 (60)	160 (65)
	1	bd	bd	96 (40)	86 (35)
Stopień FIGO, n (%)	**I**	bd	bd	65 (27)	71 (29)
	II	bd	bd	13 (5)	13 (5)
	III	bd	bd	75 (31)	65 (26)
	IV	bd	bd	72 (29)	84 (34)

Kryterium		RUBY (NCT03981796) [9, 10]			
	Nieznany	bd	bd	20 (8)	16 (6)
Rak endometrium, n (%)	Pierwotny stopnia III	bd	bd	45 (18)	47 (19)
	Pierwotny stopnia IV	bd	bd	83 (34)	83 (33)
	Nawrotowy	bd	bd	117 (48)	119 (48)

Pełną charakterystykę badania zaprezentowano w aneksie (Aneks D). a) Badanie uwzględniało 2 subpopulacje: dMMR/MSI-H i pMMR/MSS; populacja dMMR/MSI-H nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Tabela 9.
Uproszczona ocena RoB 2 badania RUBY [9]

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

Pełną ocenę RoB2 zaprezentowano w aneksie (Aneks E).

4.2. Charakterystyka badań dla komparatorów

NRG-GY018

Badanie NRG-GY018 (NCT03914612) [21] to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na: status MMR (dMMR vs pMMR), stan sprawności ECOG (0, 1 lub 2) oraz uprzednią chemioterapię adjuwantową (tak lub nie).

Do badania włączono 816 pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, które w wyniku randomizacji przydzielono do grupy badanej (PEM + CAR/PAC) lub kontrolnej (PLC + CAR/PAC). Pacjentki otrzymywały PEM w dawce 200 mg lub PLC we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m2 powierzchni ciała), co 3 tygodnie przez pierwszych 6 cykli, a następnie PEM w dawce 400 mg lub PLC podawane co 6 tygodni; do 14 cykli.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było PFS w ocenie badacza wg kryteriów RECIST v1.1. Ocenę przeprowadzono dla daty odcięcia 02.12.2022 przy medianie FU 12 mies. w grupie dMMR oraz 7,9 mies. w grupie pMMR. Analizę skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, z uwzględnieniem wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (populacja ITT). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę ocenianej interwencji.

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniała predefiniowana podgrupa 588 pacjentek z pMMR/MSS, w tym 294 pacjentki otrzymujące PEM oraz 294 pacjentki otrzymujące PLC. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo wyniki dla populacji ogólnej.

DUO-E

Badanie DUO-E (NCT04269200) [15] to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg AOTMiT). W ramach badania zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na: status MMR (dMMR vs pMMR), status choroby (nowo zdiagnozowany vs nawrotowy) oraz region geograficzny (Azja vs nie-Azja).

Do badania włączono 718 pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, które w wyniku randomizacji przydzielono do jednej z dwóch grup eksperymentalnych (DUR + CAR/PAC z lub bez OLA) lub do grupy kontrolnej (PLC + CAR/PAC). Pacjentki grup badanych otrzymywały DUR w dawce 1120 mg we wlewie dożylnym, w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m2 powierzchni ciała), co 3 tygodnie przez pierwszych 6 cykli, a następnie DUR w dawce 1500 mg podawane co 4 tygodnie z lub bez OLA 300 mg podawanym w formie tabletek doustnych przyjmowanych 2 razy dziennie. W grupie kontrolnej pacjentki przyjmowały PLC odpowiadające formulacjom DUR oraz OLA, w połączeniu z CTH.

Leczenie było kontynuowane do czasu radiologicznej progresji choroby (ocenianej przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów zakończenia terapii. Pacjentki, u których w fazie chemioterapii nie stwierdzono obiektywnej progresji choroby oraz którzy spełniali pozostałe, określone w protokole kryteria, mogli rozpocząć leczenie podtrzymujące.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS oceniane przez badacza (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1). Opublikowane analizy obejmują dane dla daty odcięcia 12.04.2024 r., z medianą FU wynoszącą 15,4 mies. w grupach badanych oraz 12,6 mies. w grupie kontrolnej. Analizę skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego prowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, z uwzględnieniem wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (populacja ITT). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę ocenianej interwencji. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dodatkowo wyniki dla populacji ogólnej.

Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniała predefiniowana podgrupa 383 pacjentek z pMMR, w tym 191 pacjentek otrzymujących DUR + OLA + CAR/PAC oraz 191 pacjentek otrzymujących PLC + CAR/PAC. Kryteriów włączenia do analizy nie spełniało ramię badania DUR + CAR/PAC ze względu na brak zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego, która przewiduje stosowanie OLA w ramach terapii podtrzymującej w subpopulacji pMMR.

Tabela 10.
Uproszczona charakterystyka badań dla komparatorów

Kryterium		NRG-GY018 (NCT03914612) [21]		DUO-E (NCT04269200) [15]	
Metodyka					
Typ badania		Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III (typ wg AOTMiT: IIA)		Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III (typ wg AOTMiT: IIA)	
Populacja badana		Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium		Pacjentki z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium	
I-rz. punkty końcowe		PFS		PFS	
Charakterystyka populacji					
Grupa		**Populacja docelowa (pMRR/MSS[a])**		**Populacja docelowa (pMRR/MSS[a])**	
		PEM+CAR/PAC	**PLC+CAR/PAC**	**DUR + OLA + CAR/PAC[b]**	**PLC + CAR/PAC**
Schemat leczenia		PEM (200 mg) + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> PEM (400 mg)	PLC + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> PLC	DUR (1120 mg) + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> DUR (1500 mg) + OLA (300 mg)	PLC + CAR (AUC 5 mg/ml/min) / PAC (175 mg/m2) -> PLC
Liczba pacjentek		294	294	191	192
Okres obserwacji		20,8 mies. Dla daty odcięcia 18.08.2023		15,4 vs 12,6 mies. Dla daty odcięcia 12.04.2023	
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	196 (67)	198 (67)	136 (71)	127 (66)
	1	88 (30)	88 (30)	55 (29)	65 (34)
	2	9 (3)	9 (3)	0 (0)	0 (0)
Rak endometrium, n (%)	**Pierwotny stopnia III**	bd	bd	10 (5)	10 (5)
	Pierwotny stopnia IV	bd	bd	80 (42)	81 (42)
	Nawrotowy	bd	bd	101 (53)	102 (53)

Pełną charakterystykę badania zaprezentowano w aneksie (Aneks D). a) Badanie uwzględniało 2 subpopulacje: dMMR/MSI-H i pMMR/MSS; populacja dMMR/MSI-H nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy; b) badanie uwzględniało także 3. ramię – DUR + CA/PAC (bez OLA), które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy.

Tabela 11.
Podsumowanie oceny RoB 2 badań dla komparatorów

Domena	1	2	3	4	5	Ogólna ocena
NRG-GY018	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
DUO-E	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Pełną ocenę RoB2 zaprezentowano w aneksie (Aneks E).

4.3. Analiza homogeniczności

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych (Tabela 12) oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (Tabela 13).

W ocenie analityków stopień homogeniczności pomiędzy badaniami był ograniczony. Przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za potencjalnie możliwe jedynie dla

wybranych punktów końcowych dotyczących skuteczności, przy czym wyniki takiego porównania obarczone są pewnym poziomem niepewności. Jednocześnie stwierdzono, że przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa terapii jest nieuzasadnione, przede wszystkim ze względu na znaczące rozbieżności w długości okresów obserwacji pomiędzy badaniami.

Zarówno badanie dla ocenianej interwencji, jak i badania dla komparatorów stanowią randomizowane badania 3. fazy, w których oceniano eksperymentalne schematy immunoterapii podawanej z CAR/PAC w porównaniu do analogicznej CTH z PLC.

We wszystkich uwzględnionych badaniach populację stanowiły pacjentki z pierwotnym rakiem endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub z pierwszym nawrotem choroby. Niemniej jednak pomiędzy badaniami występowały istotne różnice w szczegółowych kryteriach włączenia, w szczególności dotyczących typów histologicznych oraz definicji nawrotu choroby. W badaniu RUBY dopuszczano włączenie pacjentek z nawrotem raka endometrium po co najmniej 6 miesiącach od zakończenia systemowej chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, podczas gdy w pozostałych badaniach wymagany minimalny okres wynosił 12 miesięcy. Dodatkowo, w badaniu RUBY dopuszczano kwalifikację pacjentek z histologicznym typem mięsakoraka, co nie było dozwolone w badaniu NRG-GY018, natomiast w badaniu DUO-E nie stanowiło formalnego kryterium wykluczenia, choć w praktyce nie odnotowano włączenia takich pacjentek. Kolejną różnicą było dopuszczenie w badaniu NRG-GY018 pacjentek w stanie sprawności ECOG = 2, co nie było możliwe w pozostałych badaniach.

Pomiędzy badaniami obserwowano również różnice w charakterystykach demograficznych i klinicznych populacji. W szczególności w zakresie pochodzenia geograficznego i strukturze rasowej a także zróżnicowanie w zakresie typów histologicznych oraz stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania.

Istotne różnice pomiędzy badaniami dotyczyły także definicji pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu RUBY jako pierwszorzędowe punkty końcowe analizowano PFS zarówno w populacji ITT, jak i w podgrupie pacjentek z dMMR, a także OS w populacji ITT. Natomiast w badaniach obejmujących komparatory nie uwzględniono OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, a analiza pierwszorzędowa ograniczała się wyłącznie do PFS. Odnotowano również istotne różnice w długości okresu obserwacji, a także w harmonogramach ocen skuteczności (oceny radiologicznej guza). Podobnie w badaniu NRG-GY018 najdłuższy dostępny okres obserwacji dla oceny PFS wynosił jedynie 15,3 miesiąca, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z analiz przeprowadzonych przy medianie obserwacji wynoszącej 8,8 miesiąca w grupie PEM, a dla części punktów końcowych – 20,5 lub 21,5 miesiąca, w zależności od analizowanej subpopulacji. Różnice w długości okresu obserwacji mają szczególne znaczenie w analizie bezpieczeństwa, ponieważ dłuższy okres monitorowania wiąże się z większym prawdopodobieństwem odnotowania zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo zidentyfikowano potencjalne różnice w sposobie raportowania zdarzeń wynikające z zastosowania

odmiennych wersji słownika CTCAE (ang. *Terminology Criteria for Adverse Events*) w badaniach RUBY (v4.03) oraz NRG-GY018 (v5.0), choć znaczenie tych różnic pozostaje niepewne.

[redacted]

Tabela 12.
Analiza homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Cecha		RUBY	NRG-GY018	DUO-E
Metodyka				
Schemat badania (porównanie)		DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	DUR + OLA + CAR/PAC vs DUR + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC
Metodyka		RCT podwójnie zaślepione, faza III, wieloośrodkowe	RCT podwójnie zaślepione, faza III, wieloośrodkowe	RCT podwójnie zaślepione, faza III, wieloośrodkowe
Najważniejsze kryteria włączenia		• Wiek ≥18 lat • Pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową CTH (neo)adjuwantową • EOCG 0 lub 1	• Wiek ≥18 lat • Pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium ≥ 12 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową CTH (neo)adjuwantową • EOCG 0-2	• Wiek ≥18 lat • Pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium ≥ 12 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową CTH (neo)adjuwantową • EOCG 0 lub 1
Testowana hipoteza		*Superiority*	*Superiority*	*Superiority*
I-rz. punkt końcowy dla oceny skuteczności		• PFS w ocenie badacza wg RECIST v1.1 w populacji ITT oraz dMMR/MSI-H • OS w populacji ITT	• PFS w ocenie badacza wg RECIST v1.1 w kohortach dMMR/MSI-H oraz pMMR/MSS	• PFS w ocenie badacza wg RECIST v1.1 w populacji ITT
Najdłuższy dostępny okres obserwacji (FU)		PFS: 25,7 mies. OS: 37,5 mis.	PFS: 15,3 mies.	PFS: 15,4 mies.
Rodzaj analizy dla oceny skuteczności		ITT	ITT	ITT
Analiza w subpopulacji pMMR przewidziana w protokole		tak	tak	tak
Ryzyko błędu systematycznego (ocena RoB2)		Niskie	Niskie	Niskie
Populacja				
N (populacja ogółem)		494	816	718
N (podgrupa pMMR)		376	588	575
Wiek [lata], mediana (zakres)		65 (28-85)[a]	66 (29-93)	64 (22-86)
Rasa biała		77%	72%	55%[a]
ECOG	**0**	62%[a]	67%	69%
	1	38%[a]	30%	31%

Cecha		RUBY	NRG-GY018	DUO-E
	2	0%[a]	3%	0%
Rak endometrium	Pierwotny stopnia III	19%[a]	bd	6%
	Pierwotny stopnia IV	34%[a]	bd	42%
	Nawrotowy	48%[a]	bd	52%
Typ histologiczny	Mięsakorak	9%[a]	0%; wykluczano	0%
	Endometroidany	55%[a]	52%	54%
	Mieszany	4%[a]	3%	4%
	Surowiczy gruczolakorak	20%[a]	26%	26%
	Jasnokomórkowy gruczolakorak	3%[a]	7%	4%
	Inny	8%[a]	12%	12%
Punkty końcowe				
PFS		Tak, ocena INV, wg RECIST 1.1.	Tak, ocena INV, wg RECIST 1.1.; odmienny harmonogram oceny	Tak, ocena INV, wg RECIST 1.1.; odmienny harmonogram oceny
OS		Tak	Tak	Tak
Odpowiedź na leczenie		Tak, ocena INV, wg RECIST 1.1.	Tak, ocena INV, wg RECIST 1.1.; odmienny harmonogram oceny	Tak, ocena INV, wg RECIST 1.1.; odmienny harmonogram oceny
PFS2		Tak	Tak	Tak
PROs		Tak, EORTC-QLQ-C30	Tak, inne narzędzia	Tak, EORTC-QLQ-C30 (nie zidentyfikowano opublikowanych wyników)
Profil bezpieczeństwa		Tak, wyniki dostępne zarówno dla populacji ogólnej jak i pMMR dla FU = ok. 37 mies.	Tak, wyniki dostępne dla populacji ogólnej dla FU 8,8 mies. lub 20,5-21,5 mies. w zależności od punktu końcowego	Tak, wyniki dostępne dla populacji ogólnej dla FU = ok. 15 mies.

Homogeniczność w danym obszarze; brak homogeniczności nieograniczający w ocenie analityka możliwości przeprowadzenia porównania; brak homogeniczności uniemożliwiający przeprowadzenie porównania; a) ze względu na brak danych dla subpopulacji pMMR przedstawiono dane dla populacji ogólnej.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Wyniki porównania bezpośredniego DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC

5.1.1. Przeżycie wolne od progresji

Zastosowanie DOS w skojarzeniu z chemioterapią CAR/PAC u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (populacja ogólna, ITT) wiązało się z istotnym, 36-procentowym zmniejszeniem ryzyka progresji choroby w porównaniu z PLC dodanym do schematu CAR/PAC (HR = 0,64 [0,51; 0,80]; Tabela 14). Analiza w podgrupach wykazała, że wpływ DOS na redukcję ryzyka progresji był niezależny od predefiniowanych czynników, w tym od wieku pacjentki, rasy, regionu, typu histologicznego, wcześniejszej radioterapii oraz statusu choroby w momencie rozpoczęcia badania (p dla interakcji nieistotne statystycznie; Rysunek 6).

W podgrupie pacjentek z nowotworem pMMR/MSS stosowanie DOS w skojarzeniu z CAR/PAC prowadziło do 24-procentowej redukcji ryzyka progresji w porównaniu z PLC+CAR/PAC (HR = 0,76 [0,59; 0,98]) oraz wydłużenia mediany PFS o 2 mies. (9,9 vs 7,9 mies.; różnica o niepewnym znaczeniu klinicznym). Estymowany odsetek pacjentek wolnych od progresji w 24. mies. badania wyniósł 28,4% w grupie DOS w porównaniu do 18,8% w grupie PLC (Tabela 15, Rysunek 5).

Z kolei analiza uwzględniająca klasyfikację molekularną wskazuje, że skuteczność schematu DOS w redukcji ryzyka progresji jest wyraźniej zaznaczona w subpopulacji z mutacjami genu *TP53* niż w populacji pMMR/MSS analizowanej łącznie. U pacjentek obciążonych mutacjami genu *TP53* ryzyko progresji w grupie leczonej DOS+CAR/PAC było o 45% niższe niż w ramieniu otrzymującym PLC+CAR/PAC (HR = 0,55 [0,3; 0,99]; Aneks A.1, Tabela 33).

Tabela 14.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RUBY [9]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=192	PLC+CAR/PAC, N=184	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Ocena INV				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	-	-	0,64 [0,51; 0,80]	<0,001
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]	36,1 [29,3; 42,9]	18,1 [13,0; 23,9]	-	bd

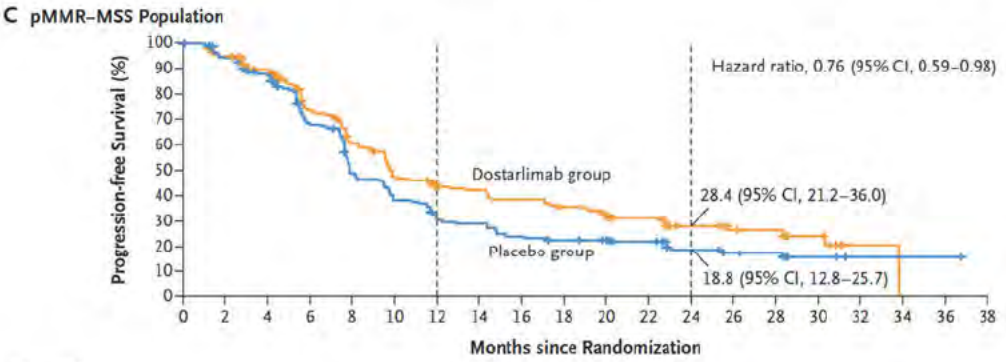
Data odcięcia: 28.09.2022; mediana FU = 25,7 mies.; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie, INV – ocena badacza (ang. *investigator*).

Tabela 15.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [9, 11]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=192	PLC+CAR/PAC, N=184	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Ocena INV				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [mies.], mediana [95%CI]	9,9 [9,0; 13,3]	7,9 [7,6; 9,8]	0,76 [0,59; 0,98]	0,02
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]	28,4 [21,2; 36,0]	18,8 [12,8; 25,7]	-	bd
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Data odcięcia: 28.09.2022; mediana FU = 25,7 mies.; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie, INV – ocena badacza (ang. *investigator*), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*); Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Aneks A.
[redacted].

Rysunek 5.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [9]

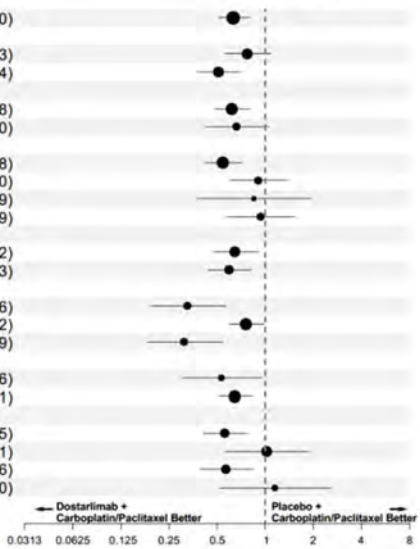


No. at Risk																			
Dostarlimab group	192	172	153	118	96	74	64	61	56	51	41	33	21	14	13	8	1	0	
Placebo group	184	162	146	110	77	60	47	45	37	34	31	25	16	11	10	3	1	1	1	0
No. of Events																			
Dostarlimab group	0	9	19	45	65	86	92	94	99	103	108	109	112	113	113	114	115	116	
Placebo group	0	10	22	53	83	100	112	114	122	124	124	125	128	129	129	130	130	130	130	130

Data odcięcia: 28.09.2022; mediana FU = 25,7 mies.

Rysunek 6.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji ogólnej w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [9]

Categories	Dostarlimab + Carboplatin/Paclitaxel (no. of events/no. of patients)	Placebo + Carboplatin/Paclitaxel (no. of events/no. of patients)	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	135/245	177/249	0.64 (0.507–0.800)
Age			
<65 yr	69/127	72/114	0.78 (0.559–1.083)
≥65 yr	66/118	105/135	0.51 (0.376–0.704)
Race			
White	101/189	135/191	0.62 (0.481–0.808)
Other	34/56	42/58	0.67 (0.422–1.050)
Region			
North America	91/171	133/187	0.55 (0.419–0.718)
Europe	44/74	44/62	0.91 (0.602–1.390)
Eastern Europe	11/16	12/14	0.86 (0.377–1.959)
Western Europe	33/58	32/48	0.95 (0.581–1.539)
Histology category			
Endometrioid carcinoma	64/130	89/136	0.65 (0.473–0.902)
Other	71/115	88/113	0.60 (0.439–0.823)
MMR/MSI status			
dMMR/MSI-H	19/53	47/65	0.33 (0.192–0.566)
MMRp/MSS	116/192	130/184	0.76 (0.595–0.982)
dMMR status (derived)	19/53	47/63	0.31 (0.182–0.539)
Prior external pelvic radiotherapy			
Yes	21/41	31/45	0.54 (0.303–0.956)
No	114/204	146/204	0.65 (0.508–0.831)
Disease status			
Recurrent	68/117	89/119	0.56 (0.408–0.775)
Primary stage III	21/45	21/47	1.03 (0.563–1.891)
Primary stage IV	46/83	67/83	0.57 (0.392–0.836)
No disease at baseline	12/33	12/30	1.16 (0.520–2.590)



Data odcięcia: 28.09.2022; mediana FU = 25,4 mies.; P dla interakcji nieistotne statystycznie, za wyjątkiem porównania w zależności od statusu MMR/MSI (p=0,001). Wyniki w formie tabelarycznie przedstawiono w Aneks A.

5.1.2. Przeżycie całkowite

W populacji ogólnej (ITT) zastosowanie DOS w skojarzeniu z CAR/PAC wiązało się z istotną poprawą OS w porównaniu z PLC+CAR/PAC, odpowiadającą 31-procentowej redukcji ryzyka zgonu (HR = 0,69 [0,54; 0,89]). Mediana OS wyniosła 44,6 mies. w grupie leczonej DOS w porównaniu z 28,2 mies. w grupie kontrolnej (Tabela 16). Analiza podgrup przeprowadzona w populacji ogólnej wykazała, że korzystny wpływ DOS na redukcję ryzyka zgonu był spójny i niezależny od wieku pacjentki, rasy, typu histologicznego oraz wcześniejszej radioterapii (p dla interakcji nieistotne statystycznie; Rysunek 8).

W populacji pMMR/MSS obserwowano trend sugerujący poprawę OS w grupie leczonej DOS+CAR/PAC w porównaniu z PLC+CAR/PAC (HR = 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,0493) (Tabela 16, Tabela 17, Rysunek 7). Mediana przeżycia całkowitego była istotnie klinicznie dłuższa w grupie leczonej i wyniosła 34 miesiące wobec 27 miesięcy w ramieniu kontrolnym.

Estymowany 2-letni odsetek przeżycia całkowitego wyniósł 66,5% w grupie badanej i 53,2% w grupie kontrolnej, natomiast 3-letni odpowiednio 48,6% vs 41,9%.

Jednocześnie analiza uwzględniająca klasyfikację molekularną wykazała, że w subpopulacji z mutacjami genu *TP53* skuteczność DOS w zakresie wpływu na przeżycie całkowite jest wyraźniej zaznaczona niż w populacji pMMR/MSS analizowanej łącznie, zapewniając 59-procentową redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej (HR = 0,41 [0,2; 0,82]; Aneks A.1, Tabela 33).

Tabela 16.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji ITT w badaniu RUBY [12]

Parametr	DOS+CAR/PAC, N=245	PLC+CAR/PAC, N=249	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]	44,6 [bd]	28,2 [bd]	**0,69 [0,54; 0,89]**	**0,002**
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 24. mies., % [95%CI]	70,1 [63,8; 75,5]	54,3 [47,8; 60,3]	-	bd
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 36. mies., % [95%CI]	54,9 [48,2; 61,2]	42,9 [36,3; 49,3]	-	bd

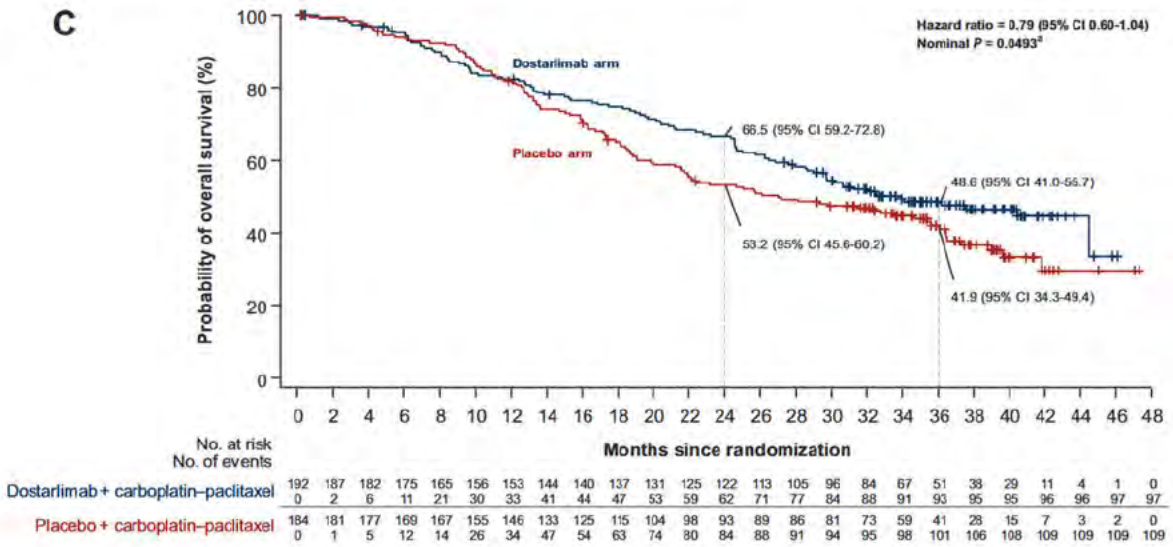
Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 37,5 mies.
Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie.

Tabela 17.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [12]

Parametr	DOS+CAR/PAC, N=192	PLC+CAR/PAC, N=184	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]	34,0	27,0	0,79 [0,60; 1,04]	**0,0493[a]**
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 24. mies., % [95%CI]	66,5 [59,2; 72,8]	53,2 [45,6; 60,2]	-	bd
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 36. mies., % [95%CI]	48,6 [41,0; 55,7]	41,9 [34,3; 49,4]	-	bd

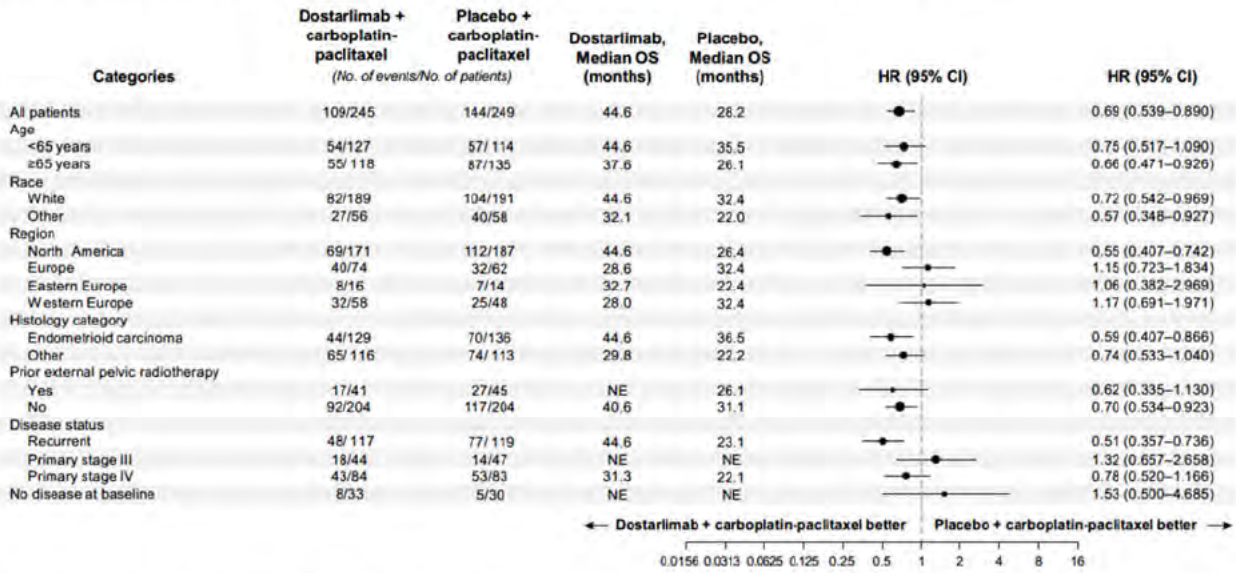
Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 37,5 mies.
Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie.
a) Analiza OS w populacji pMMR/MSS została przeprowadzona jako wcześniej zaplanowana analiza eksploracyjna.

Rysunek 7.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [12]



Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 37,5 mies.
a) Analiza OS w populacji pMMR/MSS została przeprowadzona jako wcześniej zaplanowana analiza eksploracyjna.

Rysunek 8.
Przeżycie całkowite (OS; ocena INV) w populacji ogólnej w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [12]



Data odcięcia 22.09.2023 r.; mediana FU = 37,5 mies.
P dla interakcji nieistotne statystycznie, z wyjątkiem porównania w zależności od regionu (p=0,014) oraz statusu choroby (p=0,045). Wyniki w formie tabelarycznie przedstawiono w Aneks A.

5.1.3. Odpowiedź na leczenie

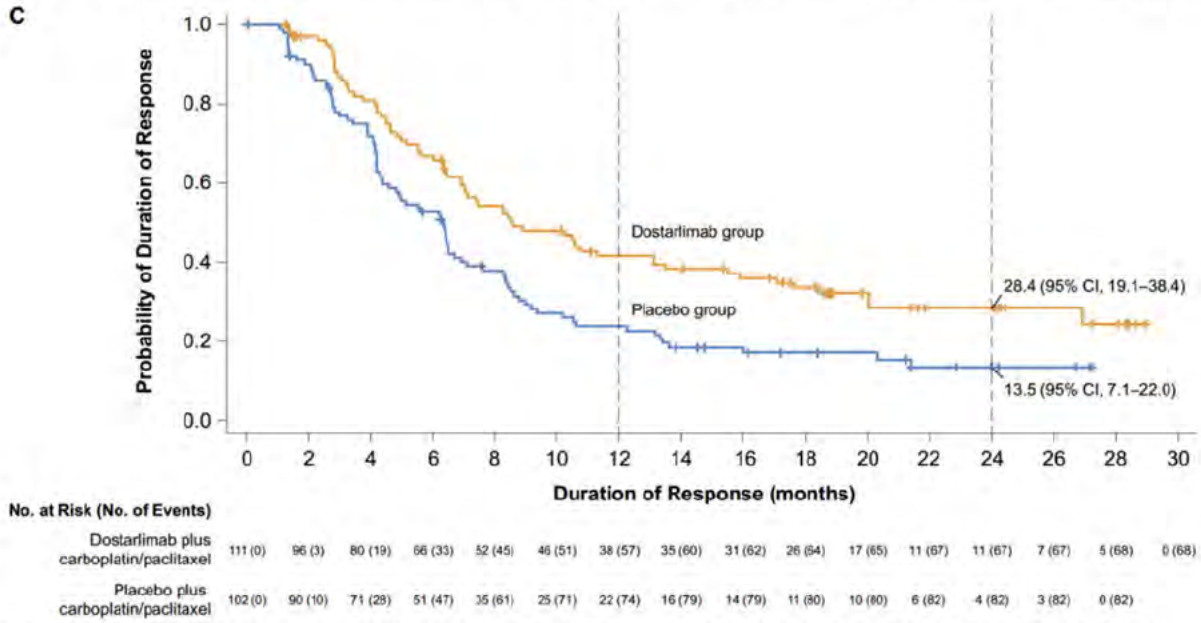
W obu grupach odsetek pacjentek uzyskujących odpowiedź na leczenie był wysoki, przy czym w grupie DOS korzyści z leczenia utrzymywały się dłużej (Tabela 18). Odsetek pacjentek z odpowiedzią trwającą co najmniej 12 mies. w grupie DOS był znamiennie wyższy niż w grupie PLC (41,6% vs 23,8%).

Tabela 18.
Najlepsza odpowiedź na leczenie (INV) raportowana w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [9]

Punkt końcowy		DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI][a]	RD [95%CI][a]	p
Kontrola choroby (DCR: CR + PR + SD)		147/163 (90)	141/161 (88)	1,03 [0,95; 1,11]	0,03 [-0,04; 0,09]	bd
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)		111/163 (68)	102/161 (63)	1,07 [0,92; 1,26]	0,05 [-0,06; 0,15]	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)		38/163 (23)	31/161 (19)	1,21 [0,79; 1,85]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
Czas trwania odpowiedzi (DOR)[b], mediana [95%CI]		8,6 [6,9; 13,1]	6,3 [4,4; 6,9]	-	-	-
Odsetek pacjentek z DOR ≥12 mies.		38/111 (34)	22/102 (22)	**1,59 [1,01; 2,49]**	**NNT = 8 [5; 131]**	bd
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi, % [95%CI]	**6 mies.**	66,8 [56,6; 75,1]	52,7 [42,4; 61,9]	-	-	-
	12 mies.	41,6 [31,7; 51,2]	23,8 [15,8; 32,8]	-	-	-
	24 mies.	28,4 [19,1; 38,4]	13,5 [7,1; 22,0]	-	-	-

Data odcięcia: 28.09.2022 (mediana FU = 25,7 mies.); Wyniki raportowano jako n/N (%), chyba, że podano inaczej. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Aneks A.; INV – ocena badacza (ang. *investigator*), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*); NE – niemożliwe do oszacowania (ang. *not estimable*); a) Obliczenia własne; b) Analiza dla populacji pMMR/MSS w zakresie DOR została przeprowadzona *post-hoc*.

Rysunek 9.
Czas trwania odpowiedzi wśród pacjentek z ORR (populacja pMMR/MSS, ocena INV) raportowany w badaniu RUBY [9]



Analiza dla populacji pMMR/MSS w zakresie DOR została przeprowadzona *post-hoc*. Data odcięcia: 28.09.2022 r. (mediana FU = 25,7 mies.).

5.1.4. Przeżycie wolne od ponownej progresji

W subpopulacji pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS zastosowanie terapii DOS + CAR/PAC wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu do ponownej progresji choroby lub zgonu w porównaniu do PLC + CAR/PAC (Tabela 19, Tabela 20). Mediana czasu do ponownej progresji wyniosła 24,6 miesiąca w grupie badanej wobec 15,9 miesiąca w grupie kontrolnej, co odpowiada redukcji ryzyka o 26% (HR = 0,74 [0,57; 0,97]). Po 12 miesiącach odsetek pacjentek bez progresji wynosił 51,0% vs 38,7%, a po 36 miesiącach – 42,0% vs 31,2%.

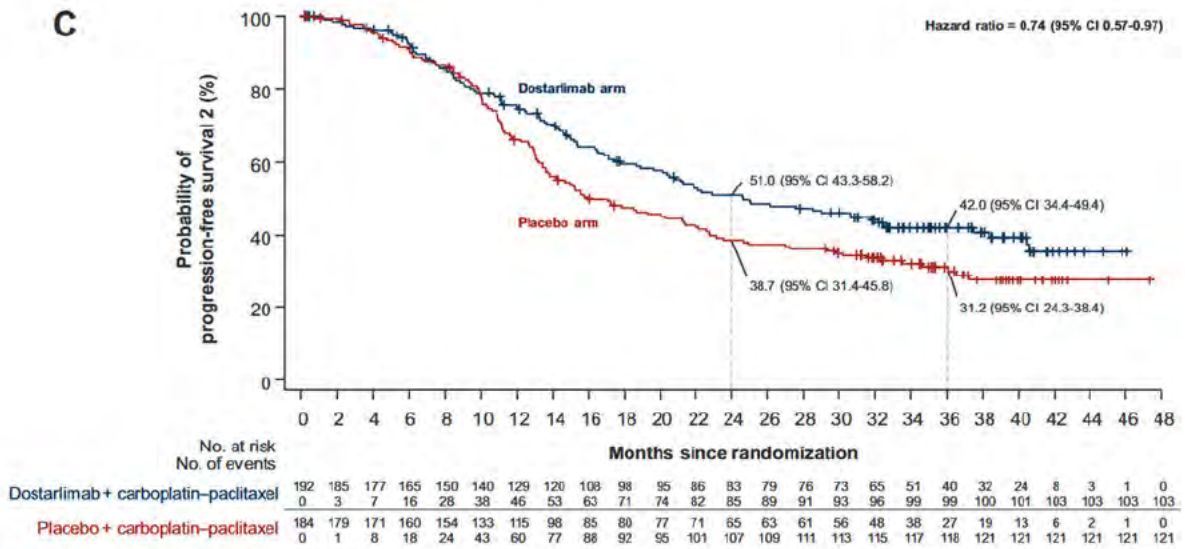
Różnica ta została odnotowana pomimo faktu, że znaczna część pacjentek z grupy kontrolnej otrzymała immunoterapię w kolejnych liniach leczenia (Rysunek 10).

Tabela 19.
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2) w populacji pMMR/MSS w badaniu [9, 11, 12]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC, N=192	PLC+CAR/PAC, N=184	DOS+CAR/PAC, N=192	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2) [mies.], mediana [95% CI]	24,6	15,9	**0,74 [0,57; 0,97]**	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 24. mies., % [95%CI]	51,0 [43,3; 58,2]	38,7 [31,4; 45,8]	-	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 36. mies., % [95%CI]	42,0 [34,4; 49,4]	31,2 [24,3; 38,4]	-	bd

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 37,5 mies.. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.; Analiza dla populacji pMMR/MSS w zakresie PFS2 została przeprowadzona *post-hoc*; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie.

Rysunek 10.
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [12]



Data odcięcia 22.09.2023; mediana FU = 37,5 mies.

Tabela 20.
Kolejne linie leczenia u pacjentek w populacji pMMR/MSS w badaniu RUBY [12]

Punkt końcowy	DOS+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC
Jakiekolwiek kolejne leczenie przeciwnowotworowe, n/N (%)	105/192 (55)	134/184 (73)
... w tym immunoterapia, n/N (%)	34/105 (32)	68/134 (51)

Data odcięcia: 22.09.2023 r. (mediana FU = 37,5 mies.); **Pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; Analiza dla populacji pMMR/MSS w zakresie PFS2 została przeprowadzona *post-hoc*.

5.1.5. Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

5.1.6. Bezpieczeństwo

[redacted] Uzyskane wyniki pozostają zgodne z obserwacjami w populacji ITT (Aneks A.2 Tabela 34).

[redacted]

[redacted]

[redacted] wyniki populacji ogólnej uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa (*safety set*) zaprezentowano w Aneks A.2.

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
			[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2. Porównanie DOS + CAR/PAC z PEM + CAR/PAC lub DUR + OLA + CAR/PAC

Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących DOS + CAR/PAC z PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC oceniono zasadność przeprowadzenia porównania pośredniego (rozdz. 4.3).

Ocena trafności wewnętrznej i zewnętrznej badań kluczowych wskazała, że formalne, ilościowe porównanie pośrednie terapii nie jest w pełni zasadne ze względu na wysoki stopień obserwowanej heterogeniczności oraz niewystarczającą porównywalność populacji badanych, częstości wykonywania badań obrazowych, długości okresu obserwacji oraz zastosowanych analiz statystycznych. Wobec powyższych ograniczeń zaprezentowano porównanie naiwne, przy czym ocena kliniczna jest w głównym stopniu oparta na wynikach poszczególnych badań pierwotnych.

Przedstawiono także wyniki porównania pośredniego, które – pomimo swoich ograniczeń – dostarcza dodatkowych informacji mogących wspierać ocenę potencjalnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. W pierwszym etapie wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) zaprezentowane w Odpowiedzi na Uwagi Minimalne (pismo OT.423.1.17.2025.04.TG) w procesie oceny produktu leczniczego Imfinzi i Lynparza [7].

[redacted]

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono wyłącznie w oparciu o naiwne zestawienie danych, gdyż analiza homogeniczności wskazała na brak zasadności przeprowadzania formalnego porównania w tym zakresie.

5.2.1. Zestawienie naiwne

5.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI

Wyniki badań RCT wskazują, że wśród ocenianych schematów terapeutycznych jedynie w przypadku DOS + CAR/PAC wykazano istotny statystycznie wpływ na OS w porównaniu z PLC + CAR/PAC w populacji ogólnej (ITT), w której 76% stanowiły pacjentki z pMMR/MSS, w ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (Tabela 25).

W badaniu dla schematu DUR + OLA + CAR/PAC obserwowano wprawdzie korzystny trend na korzyść interwencji w zakresie OS, jednak różnica ta nie osiągnęła predefiniowanego progu istotności

statystycznej. Zarówno schemat DOS + CAR/PAC, jak i DUR + OLA + CAR/PAC wykazały natomiast istotny statystycznie wpływ na PFS w populacji ogólnej w porównaniu do PLC + CAR/PAC. W przypadku PEM + CAR/PAC nie zaprezentowano wyników dotyczących OS w populacji ITT.

W analizowanej subpopulacji pMMR/MSS dla wszystkich ocenianych schematów terapeutycznych odnotowano istotny statystycznie wpływ na PFS w porównaniu do PLC + CAR/PAC, a także korzystny kierunek efektu w zakresie OS (Tabela 26). Jednak w żadnym przypadku różnice w OS nie osiągnęły formalnego progu istotności statystycznej.

Tabela 25.
Zestawienie naiwne wyników porównania względem PLC dla głównych punktów końcowych dot. skuteczności w populacji ogólnej (ITT) [9, 12, 15]

Punkt końcowy	DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	DUR + OLA + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC
Przeżycie całkowite (OS)	**0,69 [0,54; 0,89], p = 0,002**	bd	0,59 [0,42; 0,83][a], p = NS
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	**0,64 [0,51; 0,80], p < 0,001**	bd	**0,55 [0,43; 0,69], p < 0,0001**

Bold – różnica istotna statystycznie. NS – nieistotny statystycznie. Wyniki przedstawiono w postaci HR [95%CI]; a) różnica nieistotna statystycznie; pierwszą analizę śródokresową dla punktu końcowego OS prowadzono w ramach hierarchicznego planu testowania hipotez, a uzyskana wartość p nie osiągnęła założonego poziomu istotności statystycznej.

Tabela 26.
Zestawienie naiwne głównych punktów końcowych dot. skuteczności w populacji pMMR/MSS [9, 12, 15, 16, 21, 24]

Punkt końcowy	DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	DUR + OLA + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC
Przeżycie całkowite (OS)	0,79 [0,60; 1,04], p=0,0493[a]	0,80 [0,59; 1,08], p=0,068	0,69 [0,47; 1,00], p=NS
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	**0,76 [0,59; 0,98], p=0,02**	**0,74 [0,60; 0,91], p=0,002**	**0,57 [0,44; 0,73], p=bd**

Bold – różnica istotna statystycznie. NS – nieistotny statystycznie. Wyniki przedstawiono w postaci HR [95%CI]. W ramach zestawienia naiwnego uwzględniono jedynie wybrane punkty końcowe; pozostałe wyniki dla poszczególnych interwencji w porównaniu z PLC wraz ze szczegółowymi informacjami dot. dostępnego okresu obserwacji oraz liczby pacjentów uwzględnionych w analizach przedstawiono w: Rozdz. 5.1. oraz Aneks B. a) Analiza OS w populacji pMMR/MSS została przeprowadzona jako wcześniej zaplanowana analiza eksploracyjna.

5.2.1.2. ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W trakcie badań RCT wykazano, że zarówno schemat zawierający DOS, jak i schematy oparte na PEM lub DUR + OLA nie wiązały się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE ogółem ani AE prowadzących do zgonu w porównaniu z PLC. Jednocześnie odnotowano istotny statystycznie wzrost ryzyka AE ≥3. Stopnia, AE prowadzących do przerwania leczenia oraz irAE w ramionach z immunoterapią (Tabela 27).

Tabela 27.
Zestawienie naiwne punktów końcowych dot. bezpieczeństwa w populacji ogólnej [12, 15, 22]

Punkt końcowy	DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	DUR + OLA + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC
Mediana FU	*37,2 mies.*	*20,8 mies.*[a]	*15,4 mies.*
AE ogółem	1,00 [0,99; 1,01], p=bd	0,99 [0,98; 1,00], p=bd	1,00 [0,98; 1,01], p=bd
AE ≥3. stopnia	**1,20 [1,06; 1,36]**, p=bd	**1,34 [1,18; 1,51]**, p=bd	**1,19 [1,03; 1,38]**, p=bd

Punkt końcowy	DOS + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC	DUR + OLA + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC
AE prowadzące do przerwania leczenia	**2,35 [1,43; 3,85]**[b], p=bd	**2,52 [1,66; 3,81]**, p=bd	1,15 [0,64; 2,06][c], p=bd **4,16 [1,60; 10,86]**[d], p=bd
SAE	**1,42 [1,10; 1,83]**, p=bd	**1,78 [1,39; 2,29]**[e], p=bd	1,15 [0,89; 1,49] p=bd
irAE ogółem	**2,50 [1,81; 3,45]**, p=bd	**1,51 [1,23; 1,85]**, p=bd	**3,47 [2,05; 5,87]**, p=bd
AE prowadzące do zgonu	11,23 [0,62; 201,94], p=bd	1,48 [0,42; 5,20], p=bd	0,62 [0,21; 1,87], p=bd

Bold – różnica istotna statystycznie. Wyniki przedstawiono w postaci RR [95%CI]. W ramach zestawienia naiwnego uwzględniono jedynie wybrane punkty końcowe; pozostałe wyniki dla poszczególnych interwencji w porównaniu z PLC wraz ze szczegółowymi informacjami dot. dostępnego okresu obserwacji oraz liczby pacjentów uwzględnionych w analizach przedstawiono w: Rozdz. 5.1. oraz Aneks B.
a) dotyczy populacji pMMR/MSS; mediana FU w populacji dMMR/MSI-H = 22,5 mies.; b) prowadzące do przerwania DOS/PLC; c) prowadzące do przerwania DUR/PLC; d) prowadzące do przerwania OLA/PLC; e) mediana FU = 8,8 mies. w grupie PEM (data odcięcia danych 6.12.2022).

5.2.2. Wyniki porównania pośredniego

[redacted] nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy DOS + CAR/PAC a PEM + CAR/PAC w odniesieniu do PFS.

Tabela 28.
Wyniki porównania pośredniego dot. skuteczności w populacji pMMR/MSS

Punkt końcowy	[redacted]	DOS + CAR/PAC vs DUR + OLA + CAR/PAC
Przeżycie całkowite (OS)	[redacted]	1,06 [0,64; 1,76][b]
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	[redacted]	bd[c]

Bold – różnica istotna statystycznie.
[redacted] b) wyniki metaanalizy sieciowej zaprezentowane w Odpowiedzi na Uwagi Minimalne (pismo OT.423.1.17.2025.04.TG) w procesie oceny produktu leczniczego Imfinzi i Lynparza [7]; HR [95%CrI]; c) w materiale źródłowym [7] nie przedstawiono wyników metaanalizy sieciowej dla porównania DOS + CAR/PAC vs DUR + OLA + CAR/PAC dla tego punktu końcowego.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

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

Na stronach europejskiej agencji EMA zamieszczono informacje o produkcie leczniczym Jemperli®, który otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej od 21.04.2021 r. [39]. Produkt leczniczy objęto procedurą dodatkowego monitoringu (oznaczenie symbolem czarnego trójkąta) celem poprawy zgłaszania AE, które mogą być związane ze stosowaniem leku, co jest standardowym postępowaniem w przypadku produktów zawierających nowe substancje aktywne (tj. dopuszczone na terenie EU po 1.01.2011) [40].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), całkowita liczba przypadków AE wyniosła 618 w latach 2021–2025, spośród których 427 stanowiły SAE, w tym 69 zgonów [41].

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w latach 2019–2025 zgłoszono łącznie 1112 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem DOS (*Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie działań niepożądanych obejmowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (Tabela 29) [42].

Nie odnaleziono komunikatów dla DOS na stronach URPL.

Tabela 29.
Liczba działań niepożądanych wg kategorii po zastosowaniu DOS raportowana w VigiBase (stan na 28.10.2025 r.)

Kategoria	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	**2019**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	105
Zaburzenia serca	66
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia endokrynologiczne	103
Zaburzenia wzroku/oka	21
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	197

Kategoria	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	252
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	51
Zaburzenia układu immunologicznego	20
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	78
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	151
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	112
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	77
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	85
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	122
Zaburzenia układu nerwowego	121
Zaburzenia psychiczne	25
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	48
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13
Zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej, śródpiersia	104
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	194
Okoliczności społeczne	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	18
Zaburzenia naczyniowe	39

7. Wyniki opracowań wtórnych

Na drodze przeprowadzonego przeszukania baz medycznych i dodatkowych źródeł danych zidentyfikowano 13 opracowań wtórnych o charakterze przeglądu systematycznego, które spełniały kryteria włączenia niniejszej analizy [25–37].

Tabela 30.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla DOS	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
Bartoletti 2024 [25]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Cochrane Library **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Immunoterapia anty-PD1 i anty-PD-L1 wraz z chemioterapią opartą na związkach platyny	5 / 1	PFS	Meta-analiza potwierdziła, że dodanie inhibitorów punktów kontrolnych do standardowej CTH w pierwszej linii leczenia wydłuża PFS w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka endometrium, w tym u pacjentek dMMR/MSI-H (HR=0,34 [0,27; 0,44], p<0,001), jak i pMMR/MSS (HR=0,77 [0,63; 0,95], p = 0,015). W przypadku pacjentek pMMR obserwowano istotną statystycznie korzyść w zakresie PFS w przypadku stosowania przeciwciał anty-PD1 (HR=0,64 [0,46; 0,90]), podczas gdy analiza dla terapii anty-PD-L1 (DUR, atezolizumab, awelumab) nie wykazała istotnego wpływu w tym względzie (HR=0,87 [0,73; 1,03], p=0,104]). Autorzy wskazali, że podgrupa pMMR jest heterogenna i dodatkowa klasyfikacja pacjentek pod względem innych biomarkerów molekularnych może być korzystna. Stratyfikacja ta umożliwi prowadzenie badań klinicznych z wykorzystaniem biomarkerów w celu oceny skuteczności terapii celowanych.
Bogani 2024 [26]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed (MEDLINE), Embase, CENTRAL, Scopus, and Web of Science databases, ClinicalTrials.gov **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie pierwszej linii za pomocą immunoterapii połączonej z chemioterapią	4 / 1	PFS, OS, ORR, bezpieczeństwo	Meta-analiza wykazała, że dodanie immunoterapii do CTH w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium prowadzi do istotnej poprawy PFS w całej populacji badanej (HR = 0,70 [0,62; 0,79]). Największą korzyść odnotowano u pacjentek z dMMR/MSI-H – połączenie immunoterapii z CTH istotnie wydłużało PFS w porównaniu z samą chemioterapią (HR = 0,33 [0,23; 0,43). Istotna, choć mniejsza korzyść obserwowana była również w podgrupie pMMR/MSS (HR = 0,74 [0,60; 0,91]). W zakresie OS, łączna analiza badań wykazała istotną poprawę w całej populacji oraz w podgrupie dMMR/MSI-H. W podgrupie pMMR/MSS nie stwierdzono istotnego wpływu immunoterapii na OS (HR = 0,86 [0,63; 1,17]). Mniej wyraźne efekty w podgrupie pMMR/MMS mogą wskazywać na potrzebę dalszej stratyfikacji pacjentek tej populacji w oparciu o dodatkowe biomarkery molekularne w celu optymalizacji kwalifikacji do leczenia immunoterapią.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla DOS	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
Gouveia 2025 [27]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Cochrane Library **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa (meta-analiza danych jednostkowych) **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie pierwszej linii za pomocą immunoterapii anty-PD1 lub anty-PD-L1 połączonej z chemioterapią	5 / 1	PFS, OS	Meta-analiza potwierdziła korzyści z dodania immunoterapii do standardowej CTH opartej na platynie w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka endometrium, szczególnie w populacji pacjentek z dMMR/MSI-H. W tej podgrupie wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS, niezależnie od rodzaju zastosowanego inhibitora punktu kontrolnego. W populacji pMMR/MSS odnotowano mniejszy, ale statystycznie istotny efekt w zakresie PFS (HR = 0,78 [0,69; 0,88]). Korzyść ograniczała się jednak do terapii z zastosowaniem inhibitorów PD-1 (HR = 0,66 [0,55; 0,79]), podczas gdy dla inhibitorów PD-L1 nie stwierdzono istotnego wpływu na PFS (HR = 0,87 [0,75; 1,03]). Także w odniesieniu do OS w grupie pMMR/MSS istotną poprawę obserwowano jedynie dla inhibitorów PD-1 (HR = 0,78 [0,62;0,96]), natomiast dla inhibitorów PD-L1 efekt nie był statystycznie istotny (HR = 0,93 [0,75; 1,16]).
Huang 2024 [28]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Cochrane Library **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa (meta-analiza danych jednostkowych) **Ocena w skali AMSTAR:** Niska	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych	5 / 1	PFS, OS, bezpieczeństwo	Meta-analiza badań RCT dla inhibitorów punktów kontrolnych podawanych w połączeniu z CTH wykazała ich przewagę w porównaniu do CTH bez immunoterapii zarówno w zakresie PFS (HR = 0,69 [,63; 0,76]), jak i OS (HR = 0,73 [0,63; 0,85]). Korzystny efekt wykazano także w subpopulacji pMMR/MMS (dla PFS HR = 0,73 [0,60; 0,89]). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy we wpływie na PFS pomiędzy opcjami immunochemioterapii.
Kaya 2025 [29]	**Populacja docelowa:** pacjentki z rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Web of Science **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** badania kliniczne **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa (meta-analiza danych jednostkowych) **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie raka endometrium z zastosowaniem anty-PD1 lub anty-PD-L1	5 / 1	OS, PFS	Przegląd systematyczny i metaanaliza potwierdziły znaczenie klasyfikacji molekularnej w identyfikacji pacjentek, które mogą odnieść korzyść z leczenia inhibitorami PD-(L)1. W populacji pacjentek z dMMR/MSI-H zaobserwowano istotne klinicznie i statystycznie korzyści zarówno w zakresie OS, jak i PFS. W przypadku pacjentek pMMR/MSS efekt pozostaje niejasny. W przypadku raka endometrium pMMR z nieprawidłowościami p53 (p53abn) nie wykazano istotnej poprawy przeżycia całkowitego (HR = 0,91 [0,26; 3,22]) ani przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,84 [0,41; 1,70]), przy dużej heterogeniczności wyników. W podgrupie pacjentek z profilami NSMP (*no specific molecular profile*) odnotowano istotną korzyść w zakresie PFS (HR = 0,73 [0,57; 0,95]), natomiast nie zaobserwowano istotnego wpływu na OS (HR = 0,93 [0,63; 1,39]). Dane dotyczące pacjentek z POLEmut były ograniczone (n = 12); w większości badań klinicznych nie odnotowano żadnych zdarzeń progresji, co uniemożliwiało oszacowanie efektu leczenia.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla DOS	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
Kim 2024 [30]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** MEDLINE, Embase, Cochrane Library, abstrakty i postery z konferencji ASCO, SGO, ESMO **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie pierwszej linii za pomocą immunoterapii anty-PD1 lub anty-PD-L1 połączonej z chemioterapią	4 / 1	PFS, OS	Inhibitory punktów kontrolnych w połączeniu z CTH opartą na związkach platyny znacząco wydłużają PFS (HR=0,33 [0,26; 0,43]) i OS (HR=0,37 [0,22; 0,61) u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium. Największe korzyści odnoszą pacjentki z populacji dMMR (PFS: HR=0,33 [0,26; 0,43]; OS: HR=0,37 [0,22; 0,91]) w porównaniu do grupy pacjentek pMMR oraz z dodatnim statusem PD-L1 (HR=0,39 [0,19; 0,81]) w porównaniu z ujemnym statusem PD-L1. Korzyści terapeutyczne wykazane w podgrupie pMMR były niższe niż raportowane w grupie dMMR w zakresie PFS i OS (PFS=0,74 [0,60; 0,91]; OS: HR=0,86 [0,63; 1,17]), ale terapia skojarzona z inhibitorami punktów kontrolnych nadal może oferować znaczącą przewagę nad chemioterapią w tej kohorcie, szczególnie u pacjentów z mutacjami TP53. Stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych w kohorcie pMMR nie wykazało statystycznie istotnych korzyści w zakresie OS, jednak zaobserwowano korzystne tendencje, co sugeruje, że uzasadniona jest dalsza walidacja tego wyniku z dojrzałymi danymi.
Mirza 2025 [31]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** MEDLINE, Embase, Cochrane Library **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Wysoka	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium	12 / 1	PFS, OS, PROs, HRQoL, ORR, DCR, DOR	Wyniki badania RUBY wskazują, że terapia DOS przynosi korzyści nie tylko wśród pacjentek dMMR, ale także w podgrupie pMMR (HR dla PFS wynosił 0,76 [0,59; 0,98], p<0,001). Autorzy wskazują na zasadność wprowadzenia immunoterapii w połączeniu z CTH jako nowego standardu leczenia pierwszej linii.
Ren 2025 [32]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie pierwszej linii za pomocą immunoterapii anty-PD1 lub anty-PD-L1 połączonej z chemioterapią	5 / 1	PFS, OS, bezpieczeństwo	Wyniki meta-analizy wykazały skuteczność stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 wraz CTH w porównaniu z CTH w leczeniu zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium w zakresie PFS (HR [95% CI] w populacji ogólnej: 0,617 [0,506; 0,752], w populacji pMMR: 0,772 [0,627; 0,950]) oraz OS (w populacji ogólnej: 0,774 [0,664; 0,902], w populacji pMMR: 0,996 [0,692; 1,435]). Analiza nie wykazała istotnych różnic w ryzyku AE ogółem (RR [95% CI]: 0,994 [0,982; 1,006]). Z kolei w przypadku AE ≥3. stopnia odnotowano istotnie wyższe ryzyko w grupie leczonej inhibitorami PD-1/PD-L1 + CTH w porównaniu do CTH bez immunoterapii (RR [95% CI]: 1,132 [1,023; 1,252]).

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla DOS	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
Saad 2025 [33]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Niska	Terapia systemowa zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium	6 / 1	PFS, OS, bezpieczeństwo	Metaanaliza obejmująca 6 badań klinicznych i łącznie 3826 pacjentek wykazała istotną korzyść ze stosowania inhibitorów punktów kontrolnych w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. W całej analizowanej populacji odnotowano istotne wydłużenie PFS (HR = 0,71 [0,63; 0,81]; p < 0,00001) oraz OS (HR = 0,79 [0,68; 0,93]; p = 0,004). W podgrupie pacjentek z dMMR/MSI-H efekt leczenia był szczególnie wyraźny – HR dla PFS wynosił 0,40 [0,32; 0,49]; p < 0,00001, a dla OS HR = 0,44 [0,33; 0,57]; p < 0,00001. W populacji pMMR/MSS również stwierdzono istotną poprawę PFS (HR = 0,76 [0,65; 0,90]; p = 0,002), natomiast nie wykazano istotnej poprawy OS (HR = 0,90 [0,75; 1,08]; p = 0,18). W analizie bezpieczeństwa obejmującej AE stopnia ≥ 3 nie stwierdzono istotnych różnic między ramieniem immunoterapii a chemioterapią standardową. Profil toksyczności był porównywalny w obu grupach.
She 2024 [34]	**Populacja docelowa:** pacjentki z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie pierwszej linii za pomocą immunoterapii anty-PD1 lub anty-PD-L1 połączonej z chemioterapią opartą na związkach platyny	5 / 1	PFS, OS, ORRM, AEs	Połączenie inhibitorów PD-1/PD-L1 z CTH opartą na związkach platyny daje obiecujące wyniki, szczególnie u pacjentek z nowotworami dMMR, jednak wciąż potrzebne są badania nad optymalizacją terapii dla chorych z pMMR. Pacjentki z tej kohorty mają mniejsze obciążenie, ale też są bardziej heterogenne pod względem profilu molekularnego. Konieczne jest dalsze poszukiwanie biomarkerów pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie oraz eksploracja alternatywnych terapii, takich jak inhibitory CTLA-4, terapie celowane czy przeciwciała anty-LAG-3. Wyniki analiz wskazują, że u pacjentek z dMMR połączenie CTH z immunoterapią może stać się nowym standardem leczenia, natomiast dla chorych z pMMR potrzebne są dalsze strategie zwiększające skuteczność terapii.
Tang 2025 [35]	**Populacja docelowa:** pacjentki z rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie systemowa raka endometrium z zastosowaniem immunoterapii anty-PD1 lub terapii celowanej	10 / 1	PFS, OS, ORR, bezpieczeństwo	W populacji pMMR w metaanalizie sieciowej dla punktu końcowego OS nie wykazano istotnych różnic pomiędzy żadną z ocenianych strategii a samą CTH. Najwyższą wartość SUCRA (0,93) uzyskano dla DOC + CAR/PAC, jednak nie osiągnięto istotności statystycznej (HR = 0,79 [0,60; 1,04]). W zakresie PFS wykazano istotną korzyść w zakresie PFS dla schematu selinexor + CAR/PAC w porównaniu z samą CTH (HR = 0,36 [0,14; 0,94]), z najwyższą wartością SUCRA (0,92). Dla pozostałych interwencji uwzględnionych w sieci nie odnotowano istotności statystycznej.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla DOS	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
Villacampa 2025 [36]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, ESMO, ASCO, SGO **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** RCT **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Krytycznie niska	Leczenie pierwszej linii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych oraz inhibitorów PARP	8 / 1	PFS, OS, bezpieczeństwo	Wyniki kumulacji danych pacjenckich (*patient-level data metaanalysis*) potwierdzają, że stosowanie inhibitorów punktów kontrolnych wraz z CTH w populacji pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (populacja ITT) wiąże się z większą korzyścią w zakresie PFS w porównaniu z CTH (HR [95% CI]: 0,72 [0,64; 0,82]). Przewaga była wyraźna także w subpopulacji pMMR (HR [95%CI]: 0,77 [0,63;0,94]). Wykazano także, że mutacja w genie p53 stanowi wartościowy czynnik predykcyjny odpowiedzi na terapię inhibitorami punktów kontrolnych. Analiza bezpieczeństwa wskazała, że u 50% pacjentek populacji ogólnej leczonych inhibitorami punktów kontrolnych w połączeniu z CTH zaobserwowano pojawienie się AE ≥3. stopnia (w tym anemię, biegunkę i trombocytopenię).
Zhu 2024 [37]	**Populacja docelowa:** pacjentki z zaawansowanych rakiem endometrium **Przeszukane bazy:** PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science **Metodyka badań włączonych do przeglądu:** badania RCT III fazy **Analiza danych:** jakościowa i ilościowa **Ocena w skali AMSTAR:** Wysoka	Leczenie pierwszej linii za pomocą immunoterapii	4 / 1	OS, PFS, bezpieczeństwo, efektywność kosztowa	Wynik meta-analizy w populacji ogólnej pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium wskazują na przewagę DOS + CAR/PAC w porównaniu z CAR/PAC w zakresie OS (HR = 0,64 [0,47; 0,88]) oraz PFS (HR = 0,28 [0,16; 0,50]). W populacji pMMR/MSS odnotowano korzyść w zakresie PFS (HR = 0,76 [0,59; 0,98]), natomiast dla OS nie osiągnięto istotności statystycznej (HR = 0,73 [0,47; 1,15]). Warto podkreślić, że porównanie DOS+CTH vs CTH w analizie sieciowej opierało się wyłącznie na wynikach jednego badania – RUBY. W porównaniu do DUR+OLA+CTH oraz PEM+CTH, schemat zawierający DOS wykazywał zbliżoną skuteczność w zakresie wpływu na OS, jak i PFS (różnice nieistotne statystycznie)

ASCO – American Society of Clinical Oncology; SGO – Society of Gynecologic Oncology; ESMO – European Society of Clinical Oncology.

8. Ograniczenia

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

1. Na etapie opracowywania niniejszej analizy nie były jeszcze dostępne wyniki finalne badania RUBY. Należy jednak podkreślić, że przedstawione wyniki pochodzą z analiz śródterminowych przewidzianych w protokole badania i przeprowadzonych zgodnie z predefiniowanymi założeniami statystycznymi. Jednocześnie badanie RUBY charakteryzuje się najdłuższym okresem obserwacji oraz najbardziej dojrzałymi danymi spośród uwzględnionych badań porównawczych – mediana okresu obserwacji wynosi 37,5 miesiąca, w porównaniu do około 15 miesięcy w badaniach dotyczących schematów PEM oraz DUR + OLA, dla których dostępne są jedynie wyniki wcześniejszych analiz śródokresowych.
2. Pierwszorzędowe punkty końcowe badania RUBY obejmowały ocenę PFS w populacji ogólnej (ITT) oraz w podgrupie dMMR/MSI-H, a także ocenę OS w populacji ogólnej badania. W związku z tym wyniki dotyczące podgrupy pMMR/MSS mają charakter analiz eksploracyjnych i powinny być interpretowane z należytą ostrożnością. Jednocześnie, w niniejszej analizie uzupełniająco przedstawiono również wyniki w populacji ogólnej (ITT), stanowiące pierwszorzędową analizę badania, w której większość pacjentek (ok. 76%) należała do populacji pMMR/MSS. Wyniki uzyskane w populacji ITT wskazują na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa schematu DOS + CAR/PAC w szerokiej populacji pacjentek, która w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku mogłaby zostać objęta refundacją. Dla porównania, w badaniach dotyczących analizowanych komparatorów, tj. PEM oraz DUR+OLA, nie wykazano istotnej statystycznie poprawy OS w populacji ogólnej w porównaniu z PLC [15, 21].
3. W porównaniu z PLC+CTH w populacji pMMR/MSS zaobserwowano wyraźny trend na korzyść DOS+CTH w zakresie OS (HR = 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,0493). Choć przedział ufności obejmuje 1, co ogranicza możliwość jednoznacznej interpretacji statystycznej tego wyniku, obserwowana różnica w medianie OS (34 vs 27 mies.) wskazuje na potencjalnie istotne znaczenie kliniczne, przekraczające próg istotności klinicznej wskazywany przez ekspertów (6 mies.[43]). Wyniki te należy jednak interpretować w kontekście korzystnych rezultatów analizy pierwszorzędowego punktu końcowego w populacji ITT, omówionych powyżej.
4. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo schematu DOS + CTH względem analizowanych komparatorów, tj. PEM + CTH oraz DUR + OLA + CTH. Biorąc pod uwagę heterogeniczność kluczowych badań dla poszczególnych schematów terapeutycznych, wiarygodność wyników porównania pośredniego w zakresie skuteczności oceniono jako ograniczoną, natomiast w odniesieniu do bezpieczeństwa przeprowadzenie formalnego porównania

uznano za niezasadne. W związku z powyższym w analizie przedstawiono również naiwne zestawienie kluczowych wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

5. Brak dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo DOS stosowanego z CTH w ocenianej populacji stanowi potencjalne ograniczenie analizy. Należy jednak podkreślić, że ze względu na krótki czas od rejestracji terapii oraz trwające badanie RUBY, dostępność wyników z praktyki klinicznej na tym etapie jest ograniczona. Źródłem danych w niniejszej analizie klinicznej jest jednak randomizowane badanie kliniczne o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego wg RoB2), co zapewnia wysoką wiarygodność uzyskanych wyników. Doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej mogłyby stanowić dodatkowe źródło wspierające wnioskowanie, jednak ich brak nie wpływa istotnie na siłę dowodów ani na poziom niepewności oszacowań efektu.

9. Wnioski

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE (DOS + CAR/PAC VS PLC + CAR/PAC)

W badaniu RUBY potwierdzono, że zastosowanie schematu DOS + CAR/PAC wykazuje skuteczność w populacji ogólnej pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, w tym w zakresie wpływu na OS (HR = 0,69 [0,54; 0,89]; wydłużenie mediany o 16,4 mies.). Tym samym, schemat DOS + CAR/PAC stanowi obecnie jedyną strategię immunochemioterapii, dla której wykazano w ramach analizy pierwszorzędowej, istotny statystycznie i klinicznie wpływ na OS w tej populacji. Dodatkowo badanie RUBY potwierdziło istotny korzystny wpływ tej strategii terapeutycznej na PFS (HR = 0,64 [0,51; 0,80]). Jednocześnie należy zaznaczyć, że populacja ITT odpowiada populacji proponowanego programu lekowego dla DOS + CAR/PAC, obejmując zarówno pacjentki dMMR/MSI-H, jak i pMMR/MSS, które stanowiły w badaniu RUBY 76% populacji.

Spójność efektu terapeutycznego obserwowanego w populacji ITT potwierdzają również wyniki uzyskane w podgrupie pacjentek z pMMR/MSS. Zaobserwowano bowiem wyraźny trend wskazujący na redukcję ryzyka zgonu o 21% u pacjentek z pMMR/MSS leczonych DOS w porównaniu z grupą kontrolną (HR = 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,0493). Mediana przeżycia całkowitego była dłuższa o 7 miesięcy (34 vs 27 miesięcy), a odsetki 2-letnich przeżyć całkowitych wyższe o ok. 13 punktów procentowych (66,5% vs 53,2%) co wskazuje na kliniczną istotność różnicy [44, 45]. Zastosowanie schematu DOS + CAR/PAC wiązało się także z 24-procentową redukcją ryzyka progresji choroby (HR = 0,76 [0,60; 0,98]) i wydłużeniem mediany o 2 miesiące (9,9 mies. vs 7,9 mies.; różnica o niepewnej istotności klinicznej). Odsetek pacjentek wolnych od progresji w 24. miesiącu obserwacji był o blisko 10 punktów procentowych wyższy w grupie badanej (28,4%) w porównaniu do grupy kontrolnej (18,8%).

Szczególne korzyści z terapii DOS wydają się odnosić pacjentki z pMMR/MSS oraz obecnością mutacji w obrębie genu *TP53* (TP53mut), u których efekt względem komparatora był silniejszy niż w całej populacji pMMR/MSS [14]. Terapia złożona z zastosowaniem DOS pozwoliła w tej grupie chorych na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu o 59% (HR = 0,41 [0,2; 0,82]) oraz redukcję ryzyka progresji o 45% (HR = 0,55 [0,3; 0,99]).

Zastosowanie DOS przekłada się również na wyraźną poprawę trwałości uzyskanej odpowiedzi. Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 i 24 miesiącach było niemal dwukrotnie wyższe w grupie DOS+CAR/PAC w porównaniu do grupy kontrolnej (12 mies.: 41,6% vs 23,8%; 24 mies.: 28,4% vs 13,5%). Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź całkowitą (CR) oraz odpowiedź ogólną (ORR), a zatem obserwowany wpływ DOS na długość utrzymywania się odpowiedzi sugeruje, że sama CTH może wywoływać porównywalny efekt początkowy, jednak odpowiedź ta jest znacznie mniej trwała. W efekcie, przewaga terapii skojarzonej z DOS dotyczy przede wszystkim jej długofalowej skuteczności.

Dodatkowo, w grupie leczonej DOS wydłużeniu uległ czas do ponownej progresji choroby (PFS2) – mediana wyniosła 24,6 miesiąca vs 15,9 miesiąca w grupie kontrolnej, co odpowiada 26-procentowej redukcji ryzyka (HR = 0,74 [0,57; 0,97]). Po 12 miesiącach 51,0% pacjentek w grupie badanej pozostawało bez progresji wobec 38,7% w grupie kontrolnej; po 36 miesiącach – odpowiednio 42,0% vs 31,2%. Różnice te odnotowano mimo faktu, że znaczna część pacjentek z grupy kontrolnej otrzymywała immunoterapię w kolejnych liniach leczenia, co mogło działać na korzyść tego ramienia. Tym samym, przyjęte podejście do oceny efektów leczenia można uznać za konserwatywne, ponieważ uwzględniało ono sytuację, w której pacjentki z ramienia kontrolnego miały dostęp do skutecznych terapii w późniejszych etapach leczenia, potencjalnie zacierając rzeczywiste różnice między porównywanymi grupami.

[redacted]

Dostarlimab stosowany w skojarzeniu z CTH charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. [redacted]

PORÓWNANIE POŚREDNIE (DOS + CAR/PAC VS PEM + CAR/PAC LUB DUR + OLA + CAR/PAC)

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi schematami opartymi na inhibitorach PD-(L)1 stosowanymi w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.

Dla wszystkich analizowanych schematów dostępne są dane kliniczne dla skuteczności względem PLC, pochodzące z wysokiej jakości badań RCT 3. fazy. W badaniach tych wykazano, że zarówno DOS + CAR/PAC, jak i schematy oparte na PEM i DUR + OLA stanowią skuteczną opcję leczenia pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, przy czym tylko w przypadku DOS wykazano istotny statystycznie wpływ na OS w ramach analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (populacji ITT). W podgrupie pMMR/MSS w przypadku wszystkich schematów raportowano korzystny trend w zakresie wpływu na OS, powyżej progu istotności statystycznej, przy jednocześnie istotnym wpływie na PFS.

[redacted]

Interpretując wyniki porównania pośredniego należy mieć jednak na uwadze ograniczenia wynikające z heterogeniczności badań, w szczególności różnic w długości okresów obserwacji oraz charakterystykach wyjściowych pacjentek.

W przypadku analizy bezpieczeństwa przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niezasadne ze względu na heterogeniczność danych, która mogłaby w istotny sposób wpłynąć na wiarygodność wyników (w szczególności istotne różnice w długości obserwacji). W związku z tym w analizie oparto się wyłącznie na naiwnym zestawieniu wyników. Jakościowa ocena danych wskazuje, że analizowane schematy immunochemioterapii charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, wykazując umiarkowany wpływ na ryzyko występowania AE ≥ 3. stopnia, AE prowadzących do przerwania leczenia, SAE oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Podsumowując, wyniki badania RUBY potwierdzają, że dodanie DOS do standardowej chemioterapii (CTH) wiąże się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi w postaci wydłużenia OS oraz PFS w populacji ogólnej, odpowiadającej populacji pacjentek, która mogłaby zostać objęta refundacją w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku, przy jednoczesnym zachowaniu jakości życia oraz akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Spójność efektu terapeutycznego obserwowana jest również w populacji pacjentek z pMMR/MSS, w której odnotowano korzystny kierunek efektu w zakresie OS, istotne wydłużenie PFS oraz zwiększenie odsetka pacjentek z trwałą odpowiedzią na leczenie (>12 miesięcy).

W populacji pacjentek z pMMR/MSS schemat DOS + CAR/PAC wykazuje porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa względem alternatywnych schematów immunochemioterapii, tj. PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC.

10. Dyskusja

Rak endometrium jest najczęściej diagnozowany we wczesnym stadium zaawansowania, co przekłada się na dobre rokowania i skuteczność leczenia opartego głównie na interwencji chirurgicznej, z możliwością uzupełnienia o radioterapię lub terapię adjuwantową. Zdecydowanie mniej korzystna sytuacja dotyczy pacjentek, u których chorobę rozpoznano w stopniu zaawansowanym (III lub IV), bądź u których doszło do nawrotu po wcześniejszym leczeniu miejscowym. W takich przypadkach rokowania są wyraźnie gorsze, a możliwości terapeutyczne – znacznie bardziej ograniczone. W ostatnich latach obserwuje się jednak stopniową poprawę wyników terapii w tej populacji, co jest efektem pojawienia się nowych, skuteczniejszych opcji terapeutycznych [46, 47].

W ostatnich latach w leczeniu zaawansowanego raka endometrium odnotowano znaczący postęp. Początkowo refundacją objęto immunoterapię w drugiej linii leczenia u pacjentek z fenotypem dMMR/MSI-H, a następnie wprowadzono możliwość stosowania terapii skojarzonej DOS + CAR/PAC w tej populacji już od pierwszej linii. Kolejnym krokiem było rozszerzenie zakresu refundacji – od października 2025 r. pacjentki z rakiem endometrium uzyskały dostęp do kolejnych schematów immunoterapii, PEM oraz DUR, podawanych w skojarzeniu z chemioterapią. Co istotne, refundacja tych terapii obejmuje obecnie wszystkie pacjentki, niezależnie od statusu MMR, co umożliwia stosowanie immunoterapii również u chorych z pMMR/MSS, dla których wcześniej nie była ona dostępna. Wprowadzenie tych zmian stanowiło ważny krok w kierunku zwiększenia dostępności nowoczesnego leczenia w tej populacji, co powinno przełożyć się na poprawę rokowania.

Niemniej jednak, aktualna treść programu lekowego nie odzwierciedla w pełni dostępnych zaleceń klinicznych. Schemat DOS + CAR/PAC jest obecnie refundowany jedynie u pacjentek z dMMR/MSI-H, choć zarówno wytyczne, jak i dowody naukowe potwierdzają zasadność jego stosowania również w populacji pMMR/MSS [12, 46, 47].

Dane przedstawione w niniejszej analizie potwierdzają, że korzyści z zastosowania schematu zawierającego DOS dotyczą pełnej populacji pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, obejmującą zarówno pacjentki z dMMR/MSI-H, jak i pMMR/MSS, zgodnie z populacją wnioskowanego programu lekowego [12]. W populacji ITT badania RUBY, w której 76% stanowiły pacjentki pMMR/MSS, terapia DOS w skojarzeniu z CTH wiązała się z 31-procentową redukcją ryzyka zgonu oraz wydłużeniem mediany przeżycia całkowitego o ponad 16 miesięcy. Tym samym badanie RUBY stanowi pierwsze i jak dotąd jedyne badanie, w którym wykazano istotny statystycznie i klinicznie wpływ immunochemioterapii na OS w tej populacji chorych (analiza pierwszorzędowego punktu końcowego). Wprawdzie w badaniu DUO-E odnotowano korzystny trend w zakresie OS na korzyść schematu DUR+OLA+CTH, jednak OS nie stanowiło w tym badaniu pierwszorzędowego punktu końcowego, a uzyskany wynik nie przekroczył predefiniowanego progu istotności statystycznej przewidzianego dla analizy śródokresowej [15]. Z kolei w badaniu NRG-GY018 dla PEM nie

przedstawiono wyników dotyczących OS w populacji ITT, a jedynie wynik nieistotny statystycznie w podgrupie pMMR/MSS [21].

Wyniki badania RUBY potwierdzają spójność efektu w podgrupie pacjentek z pMMR/MSS, w której odnotowano istotną, 24-procentową redukcję ryzyka progresji w porównaniu do standardowej chemioterapii, a także zaobserwowano wyraźny trend wskazujący na 21% redukcję śmiertelności (HR = 0,79 [0,60; 1,04], p = 0,0493). W grupie otrzymującej DOS mediana przeżycia całkowitego była istotna klinicznie – dłuższa o 7 miesięcy w porównaniu do grupy kontrolnej (34 vs 27 miesięcy), a odsetek 2-letnich przeżyć całkowitych był wyższy o ok. 13 punktów procentowych (66,5% vs 53,2%) [44, 45]. Warto podkreślić, że różnica ta została osiągnięta mimo możliwości stosowania kolejnych linii leczenia po progresji choroby, w tym immunoterapii, którą otrzymała ponad połowa pacjentek z grupy kontrolnej.

Co istotne, uzyskane korzyści osiągnięto przy jednoczesnym utrzymaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa terapii DOS [redacted] Wnioski te znajdują potwierdzenie w wynikach niedawno opublikowanej analizy post hoc badania RUBY (nieujętej w niniejszej analizie z uwagi na niezgodne punkty końcowe) [48]. Wykazano w niej, że pacjentki leczone schematem DOS + CAR/PAC uzyskały istotnie dłuższy średni czas skorygowany o jakość, wolny od objawów choroby i toksyczności leczenia (MD = 4,41 [2,01; 6,77] mies.; p < 0,001). Korzyści w tym zakresie obserwowano niezależnie od statusu MMR/MSI, a efekt ten był głównie wynikiem wydłużenia okresu wolnego od objawów choroby.

Jak dotąd nie przeprowadzono badań klinicznych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z pozostałymi schematami immunoterapii (PEM + CAR/PAC oraz DUR + OLA + CAR/PAC), wobec czego wnioskowanie o porównywalności lub ewentualnych różnicach pomiędzy schematami obarczone jest pewnym stopniem niepewności.

Pomimo istotnych różnic w zakresie udowodnionego wpływu na OS w populacji ogólnej, wyniki analizy ograniczonej do populacji wnioskowanej z pMMR/MSS wskazują na prawdopodobnie porównywalną skuteczność poszczególnych terapii w tej podgrupie pacjentek. W przypadku wszystkich trzech schematów immunochemioterapii, w randomizowanych badaniach klinicznych 3. fazy odnotowano korzystny trend w porównaniu z PLC w zakresie wpływu na OS (poniżej progu istotności statystycznej) oraz istotne statystycznie wydłużenie PFS. [redacted]

Również profil bezpieczeństwa analizowanych terapii wydaje się zbliżony na podstawie naiwnego zestawienia dostępnych danych. Wniosek o porównywalności profilu bezpieczeństwa DOS + CTH i PEM + CTH wspierają wyniki badania bezpośrednio porównującego te terapie, które, choć przeprowadzono w innej populacji pacjentów (z wcześniej nieleczonym przerzutowym niedrobnokomórkowym, niepłaskonabłonkowym rakiem płuca), wykazało zbliżone profile bezpieczeństwa ocenianych schematów [49]. W przypadku schematu DUR + OLA brak jest analogicznych danych porównawczych. Należy jednak uwzględnić, że w fazie podtrzymującej DOS

stosowany jest w monoterapii, natomiast do DUR dodawany jest drugi lek immunoonkologiczny (OLA), który – jak każdy aktywny lek – wiąże się z ryzykiem dodatkowych zdarzeń niepożądanych [50]. Przyjęcie wniosku o porównywalności bezpieczeństwa schematu DUR + OLA + CTH względem DOS + CTH można więc uznać za podejście konserwatywne. Można przypuszczać, że w badaniach z porównywalnymi populacjami i o zbliżonym czasie obserwacji potencjalne różnice w zakresie bezpieczeństwa mogłyby ujawnić się na korzyść schematu DOS, zwłaszcza w kontekście ryzyka zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Porównując analizowany schemat z komparatorami należy wziąć pod uwagę także to, że dane dotyczące schematu DOS pochodzą z najdłuższego okresu obserwacji (mediana 37,5 mies. w porównaniu do ok. 15 mies. w badaniach dla komparatorów) i charakteryzują się najwyższym stopniem dojrzałości spośród badań uwzględnionych w analizie (dostępne wyniki 2. analizy śródokresowej). Ponadto pomiędzy badaniami występują istotne różnice w charakterystyce włączanych populacji. W szczególności w badaniu RUBY uwzględniono pacjentki o potencjalnie gorszym rokowaniu, w tym chore z krótszym okresem wolnym od CTH (6 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy w badaniach dla komparatorów), co wskazuje na możliwość włączenia chorych z wcześniejszym nawrotem choroby i potencjalnie niższą wrażliwością na CTH. Do badania RUBY włączano także pacjentki z mięsakorakiem, typem histologicznym stanowiącym kryterium wykluczenia w badaniu NRG-GY018, charakteryzującym się bardziej agresywnym przebiegiem i gorszym rokowaniem w porównaniu z innymi typami histologicznymi [51]. Dodatkowym elementem różnicującym badanie RUBY jest również kompleksowa ocena wyników zgłaszanych przez pacjentki (PROs), [redacted]

Całościowa ocena dostępnych danych wskazuje, że dodanie immunoterapii, w tym DOS, do CTH stanowi skuteczną opcję leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, w tym także pacjentek z pMMR/MSS, co potwierdzają wytyczne praktyki klinicznej, rekomendujące stosowanie tych terapii niezależnie od statusu MMR/MSI [46, 47]. Pomimo zidentyfikowanych różnic w zakresie bazy dowodowej, analiza pozwala wnioskować, że analizowane schematy immunochemioterapii wykazują zbliżoną skuteczność i porównywalny profil bezpieczeństwa w analizowanej subpopulacji. W praktyce klinicznej wybór konkretnej opcji immunochemioterapii powinien zatem należeć do lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem jego doświadczenia, indywidualnych cech pacjentki oraz preferencji. W tym kontekście, mimo znacznego postępu w dostępie do nowoczesnych terapii, brak możliwości stosowania schematu DOS + CAR/PAC w populacji pMMR/MSS pozostaje istotną luką terapeutyczną. Jej uzupełnienie byłoby kolejnym krokiem w kierunku zapewnienia równych i optymalnych opcji leczenia wszystkim pacjentkom z rakiem endometrium.

11. Bibliografia

1. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.2.2025).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-21888154 (9.4.2025).
3. Reczek M, Kowalczuk N, Małysz M, Małowicka M. (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Dostarlimab (Jemperli) w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium z pMMR/MSS. HTA Consulting.
4. (2025) Analiza kliniczna. Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowe. Healthquest na zlecenie MSD Polska Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/032/AW/32_AW_OT.423.1.16.2025_Keytruda_AKL.pdf (6.10.2025).
5. (2024) Analiza kliniczna. IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. AESTIMO na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/031/AW/31_AW_OT_423.1.17.2025_Imfinzi_Lynparza_AKL.pdf (20.10.2025).
6. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: https://training.cochrane.org/handbook/current.
7. Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik. Odpowiedzina Uwagi Minimalne. Imfinzi (durwalumab) i lynparza (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/031/AW/31_AW_OT_423.1.17.2025_Imfinzi_Lynparza_odp_wym_min.pdf (14.12.2025).
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
9. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Hanker LC, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Auranen A, et al. (2023) Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 388(23):2145–2158.
10. Tesaro, Inc. (2024) A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Study of Dostarlimab (TSR-042) Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Patients With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981796 (17.2.2025).

[redacted]

12. Powell MA, Bjørge L, Willmott L, Novák Z, Black D, Gilbert L, Sharma S, Valabrega G, Landrum LM, Gropp-Meier M, Stuckey A, Boere I, Gold MA, Segev Y, Gill SE, et al. (2024) Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin–paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY trial. *Annals of Oncology* 35(8):728–738.
13. Auranen A, Powell MA, Sukhin V, Landrum LM, Ronzino G, Buscema J, Bauerschlag D, Lalisang R, Bender D, Gilbert L, Armstrong A, Safra T, Nevadunsky N, Sebastianelli A, Slomovitz B, et al. (2024) Safety of dostarlimab in combination with chemotherapy in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). *Ther Adv Med Oncol* 16:17588359241277656.
14. Mirza MR, Sharma S, Herrstedt J, Shahin MS, Cibula D, Fleming E, Raspagliesi F, Buscema J, Hanker LC, Coleman RL, Boere IA, Schneider K, Gilbert L, Slomovitz BM, Teneriello MG, et al. (2023) 740MO Dostarlimab + chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC): Analysis of progression free survival (PFS) and overall survival (OS) outcomes by molecular classification in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. *Annals of Oncology* 34:S507.
15. Westin SN, Moore K, Chon HS, Lee J-Y, Thomes Pepin J, Sundborg M, Shai A, Garza J de la, Nishio S, Gold MA, Wang K, McIntyre K, Tillmanns TD, Blank SV, Liu J-H, et al. (2024) Durvalumab Plus

Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 42(3):283–299.

16. Baurian. Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as a firstline treatment for endometrial cancer: Overall survival and additional secondary efficacy en-dpoints by mismatch repair status in the DUO-E/GOG-3041/ ENGOT-EN10 Trial. *Annual Meeting on Womens Cancer*; 2024; San Diego, CA. .
17. Chon HS. SGO 2024: Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer (DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10): Objective response rate and duration of response by mismatch repair status. *SGO 2024*; 2024.
18. Van Nieuwenhuysen E, Chon HS, Pepin JT, Sundborg M, Gold M, Kim B-G, Blank SV, Liu J, McCollum M, Mori M, Moore KN, Joseph De Pádua C, Martinez-Garcia J, Papadimitriou C, Grisan K, et al. (2024) 40MO First-line (1L) durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib for endometrial cancer (EC) (DUO-E): Objective response rate (ORR), duration of response (DoR) and time to treatment discontinuation or death (TDT) by mismatch repair (MMR) status. *ESMO Open* 9:103540.
19. Van Nieuwenhuysen E, Baurain J-F, Chon HS, Pepin JT, Sundborg MJ, Gold MA, Kim B-G, Blank SV, Liu J-H, McCollum M, Mori M, Jonuškienė G, Moore KN, Novák Z, Ramos P, et al. (2024) Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CP) followed by durvalumab ± olaparib as first-line treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer (EC) in DUO-E: Results by BRCA1/BRCA2 mutation (BRCAm) status. *J Clin Oncol* 42(16s):5595.
20. EMA. (2024) EPAR Assessment report. Imfinzi. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imfinzi-h-c-1049-ws-2463-epar-assessment-report-variation_en.pdf (20.10.2025).
21. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, Moore RG, Hope JM, Musa FB, Mannel R, Shahin MS, Cantuaria GH, Girda E, Mathews C, Kavecansky J, Leath CA, Gien LT, Hinchcliff EM, et al. (2023) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 388(23):2159–2170.
22. Eskander RN, Mw S, L B, Rg M, Jm H, Fb M, Rs M, Ms S, Gh C, E G, E L, J K, Ca L, Lt G, Em H, et al. (2025) Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial. *Nature medicine* 31(5):1539–1546.
23. National Cancer Institute (NCI). (2025) A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475, NSC #776864) in Addition to Paclitaxel and Carboplatin for Measurable Stage III or IVA, Stage IVB or Recurrent Endometrial Cancer. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03914612 (13.10.2025).
24. EMA. (2024) EPAR Assessment report. Keytruda. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0153-epar-assessment-report-variation_en.pdf (14.10.2025).
25. Bartoletti M, Montico M, Lorusso D, Mazzeo R, Oaknin A, Musacchio L, Scambia G, Puglisi F, Pignata S. (2024) 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* 125:102701.
26. Bogani G, Monk BJ, Powell MA, Westin SN, Slomovitz B, Moore KN, Eskander RN, Raspagliesi F, Barretina-Ginesta M-P, Colombo N, Mirza MR. (2024) Adding immunotherapy to first-line treatment of advanced and metastatic endometrial cancer. *Ann Oncol* 35(5):414–428.
27. Carvalho Gouveia M, Colombo Bonadio R, Lazar Neto F, Spagnol Trento MM, Trinconi Cunha M, Scaranti M. (2025) PD-1 or PD-L1 inhibitors in addition to first-line chemotherapy for endometrial cancer: an extracted individual patient data meta-analysis. *Ecancermedicalscience* 19:1884.
28. Huang D, Li S, Bai Y, Wang Y. (2024) Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1):1298.
29. Kaya M, Schaddelee MCA, Creutzberg CL, Kroep JR, Horeweg N. (2025) Efficacy of PD-(L)1 inhibition in the treatment of endometrial cancer across molecular classes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 35(6):101759.
30. Kim JH, Han KH, Park EY, Kim ET, Kim EJ, Tan DSP, Lee J-Y, Park S-Y, Fotopoulou C, Lim MC. (2024) Efficacy of immune-checkpoint inhibitors combined with cytotoxic chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 187:85–91.
31. Mirza MR, Lorusso D, Shen Q, Allonby O, Slim M, Borkowska K, Betts M, Coleman RL. (2025) First-line treatments for advanced or recurrent endometrial cancer: Systematic literature review of clinical evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 206:104555.
32. Ren J, Wang J, Wang Y, Yang D, Sheng J, Zhu S, Liu Y, Li X, Liu W, Zhang B. (2025) 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. *Front. Immunol.* 16(1521362):1–14.
33. Saâd MA, Taleb I, El Omri S, Traoré H, Chahbounia I, Antari A, Sella I, Omri L, Elm'hadi C, Lamine S, Mokhlis MA, Aalaoui L, Khmamouche MR, Slimani KA, Sbitti Y, et al. (2025) Comparative analysis of systemic treatment with or without immune checkpoint inhibitors for advanced or recurrent endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 215:104873.

34. She J. (2024) 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* 45(6):5–16.
35. Tang Y, Chen Y, Zeng T, Huang K, Zhao J, Zhang P, Shu C. (2025) Immune checkpoint inhibitors or targeted therapy by mismatch repair status in endometrial cancer: a meta-analysis. *Future Science OA* 11(1):2541517.
36. Villacampa G, Eminowicz G, Navarro V, Carità L, García-Illescas D, Oaknin A, Pérez-Fidalgo JA. (2025) Immunotherapy and PARP inhibitors as first-line treatment in endometrial cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* 220:115329.
37. Zhu Y, Liu K, Zhu H. (2024) Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis. *Int J Gynecol Cancer* 34(10):1570–1579.
38. Protocol for: Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. N Engl J Med 2023;388:2145-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.
39. EMA. Jemperli. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli (9.4.2025).
40. Medicines under additional monitoring. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring (2.1.2024).
41. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard - Jemperli (Dostarlimab). Dostęp: https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard (4.3.2024).
42. VigiAccess. Dostęp: https://www.vigiaccess.org/ (4.3.2024).
43. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, Garrett-Mayer E, Herbst RS, Lilenbaum RC, Sima C, Venook AP, Gonen M, Schilsky RL, Meropol NJ, Schnipper LE. (2014) American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*.
44. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. (2011) Overall Survival As the Outcome for Randomized Clinical Trials With Effective Subsequent Therapies. *J Clin Oncol* 29(17):2439–2442.
45. Kumar H, Fojo T, Mailankody S. (2016) An Appraisal of Clinically Meaningful Outcomes Guidelines for Oncology Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2(9):1238–1240.
46. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C, Espenel S, Fagotti A, Fotopoulou C, Gatius S, et al. (2025) ESGO–ESTRO–ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *The Lancet Oncology* 26(8):e423–e435.
47. National Comprehensive Cancer Network. (2025) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Uterine Neoplasms. Version 2.2025. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (2.7.2025).
48. Chase DM, Herrstedt J, Miller EM, Gilbert L, Zub O, Mathews C, Angioli R, Teneriello M, Gropp-Meier M, Powell MA, Reyners AKL, Cloven NG, Eminowicz G, Gill SE, Maćkowiak-Matejczyk B, et al. (2025) Quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity of treatment in patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel. *International Journal of Gynecological Cancer* 35(8):101935.
49. Lim SM, Peters S, Ortega Granados AL, Pinto G dix J, Fuentes CS, Lo Russo G, Schenker M, Ahn JS, Reck M, Szijgyarto Z, Huseinovic N, Zografos E, Buss E, Stjepanovic N, O'Donnell S, et al. (2023) Dostarlimab or pembrolizumab plus chemotherapy in previously untreated metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: the randomized PERLA phase II trial. *Nat Commun* 14(1):7301.
50. Joly F, Leary A, Ray-Coquard I, Asselain B, Rodrigues M, Gladieff L, Meynard G, Abadie-Lacourtoisie S, Lebreton C, Bengrine Lefevre L, Fournel P, Largillier R, Selle F, Frenel J-S, Fernandez Diez Y, et al. (2025) Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy for advanced/metastatic endometrial cancer: GINECO randomized phase IIb UTOLA trial. *Nat Commun* 16(1):7950.
51. Kostov S, Kornovski Y, Ivanova V, Dzhenkov D, Metodiev D, Wafa M, Ivanova Y, Slavchev S, Tsoneva E, Yordanov A, Kostov S, Kornovski Y, Ivanova V, Dzhenkov D, Metodiev D, et al. (2025) Carcinosarcoma of the Endometrium—Pathology, Molecular Landscape and Novel Therapeutic Approaches. *Medicina* 61(7):.
52. AstraZeneca. (2025) A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination With Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (DUO-E). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04269200 (13.10.2025).
53. Musoro JZ, Coens C, Greimel E, King MT, Sprangers MAG, Nordin A, Dorst EBL van, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, Flechtner H-H, Bottomley A. (2020) Minimally important differences for interpreting European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of life Questionnaire core 30 scores in patients with ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 159(2):515–521.
54. EORTC QLQ – C30. Dostęp: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf (28.8.2024).

55. EORTC QLQ – EN24. Dostęp: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-EN24-English.pdf (28.8.2024).

12. Spis tabel

13. Spis rysunków

Aneks A. Wyniki uzupełniające dla ocenianej interwencji

A.1. Skuteczność

Tabela 31.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [9]

Populacja		DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	HR [95% CI]	p dla interakcji[a]
		n zdarzeń / N			
Wszyscy pacjenci		135/245	177/249	0,64 [0,51; 0,80]	nd
Wiek	**<65 r.ż.**	69/127	72/114	0,78 [0,56; 1,08]	0,067
	≥65 r.ż.	66/118	105/135	0,51 [0,38; 0,70]	
Rasa	**Biała**	101/189	135/191	0,62 [0,48; 0,81]	0,771
	Inna	34/56	42/58	0,67 [0.42; 1,05	
Region	**Ameryka Północna**	91/171	133/187	0,55 [0,42; 0,72]	0,097
	Europa	44/74	44/62	0,91 [0,60; 1,39]	
	Europa Wschodnia	11/16	12/14	0,86 [0,38; 1,96]	
	Europa Zachodnia	33/58	32/48	0,95 [0,58; 1,54]	
Kategoria histologiczna raka	**Endometrioidalny**	64/130	89/136	0,65 [0,47; 0,90]	0,728
	Inny	71/115	88/113	0,60 [0,44; 0,82]	
Status MMR/MSI	**dMMR/MSI-H**	19/53	47/65	0,33 [0,19; 0,57]	**0,001**
	pMMR/MSS	116/192	130/184	0,76 [0,60; 0,98]	
	Pochodny status dMMR	19/53	47/63	0,31 [0,18; 0,54]	
Wcześniejsza radioterapia miednicy	**Tak**	21/41	31/45	0,54 [0,41; 0,78]	0,411
	Nie	114/204	146/204	0,65 [0,51; 0,83]	
Status choroby	**Nawrót**	68/117	89/119	0,56 [0,41; 0,78]	0,143
	Pierwotna III	21/45	21/47	1,03 [0,56; 1,89]	
	Pierwotna IV	46/83	67/83	0,57 [0,39; 0,84]	
	Brak choroby	12/33	12/30	1,16 [0,52; 2,59]	

Data odcięcia: 28.09.2022; mediana FU = 25,7 mies.

Tabela 32.
Przeżycie całkowite (OS; ocena INV) w populacji ogólnej (ITT) w badaniu RUBY – analiza w podgrupach [9]

Populacja	DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	HR [95% CI]	p dla interakcji[a]
	n zdarzeń / N			
Wszyscy pacjenci	109/245	144/249	0,69 [0,54; 0,89]	nd

Populacja		DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	HR [95% CI]	p dla interakcji[a]
		n zdarzeń / N			
Wiek	**<65 r.ż.**	54/127	57/114	0,75 [0,52; 1,09]	0,621
	≥65 r.ż.	55/118	87/135	0,66 [0,47; 0,93]	
Rasa	**Biała**	82/189	104/191	0,72 [0,54; 0,97]	0,424
	Inna	27/56	40/58	0,57 [0,35; 0,93]	
Region	**Ameryka Północna**	69/171	112/187	0,55 [0,41; 0,74]	**0,014**
	Europa	40/74	32/62	1,15 [0,72; 1,83]	
	Europa Wschodnia	8/16	7/14	1,06 [0,38; 2,97]	
	Europa Zachodnia	32/58	25/48	1,17 [0,69; 1,97]	
Kategoria histologiczna raka	**Endometrioidalny**	44/129	70/136	0,59 [0,41; 0,87]	0,390
	Inny	65/116	74/113	0,74 [0,53; 1,04]	
Wcześniejsza radioterapia miednicy	**Tak**	17/41	27/45	0,62 [0,34; 1,13]	0,718
	Nie	92/204	117/204	0,70 [0,53; 0,92]	
Status choroby	**Nawrót**	48/117	77/119	0,51 [0,36; 0,74]	**0,045**
	Pierwotna III	18/44	14/47	1,32 [0,66; 2,66]	
	Pierwotna IV	43/84	53/83	0,78 [0,52; 1,17]	
	Brak choroby	8/33	5/30	1,53 [0,50; 4,69]	

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 37,5 mies. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; a) obliczenia własne.

Tabela 33.
Przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od klasyfikacji molekularnej [14]

Populacja	DOS + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC	HR [95% CI]	p
	N pacjentów			
Punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena INV)				
POLEmut	2	3	NA[a]	nd
dMMR/MSI-H	39	52	0,31 [0,17; 0,56]	bd
TP53mut	47	41	0,55 [0,3; 0,99]	bd
NSMP	103	113	0,77 [0,55; 1,07]	bd
Punkt końcowy: Przeżycie całkowite (OS)				
POLEmut	2	3	NA[a]	nd
dMMR/MSI-H	39	52	0,4 [0,17; 0,95]	bd
TP53mut	47	41	0,41 [0,2; 0,82]	bd
NSMP	103	113	0,87 [0,56; 1,36]	bd

Data odcięcia: 28.09.2022; mediana FU = 25,7 mies. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie. NA – niedostępne (ang. *not available*); NSMP– brak określonego profile molekularnego (ang. *no specific molecular profile*).
W analizie uwzględniono pacjentów, u których określono status MMR/MSI oraz innych mutacji: 91 osób w grupie DOS + CAR/PAC oraz 209 osób w grupie PLC + CAR/PAC. Kolejność klasyfikacji pacjentów wg statusu MMR oraz mutacji była następująca: POLEmut → dMMR/MSI-H → TP53mut → NSMP.
a) Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń PFS lub OS u pacjentów zaklasyfikowanych jako POLεmut w żadnej z grupy w ocenie INV.

A.2. Bezpieczeństwo w populacji ogólnej

Tabela 34.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [12]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
AE ogółem	241 (100)	246 (100)	1,00 [0,99; 1,01]	0,00 [0,01; 0,01]	bd
AE związane z lekami lub PLC	236 (98)	243 (99)	0,99 [0,97; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
...związane z DOS lub PLC	203 (84)	183 (74)	**1,13 [1,03; 1,24]**	**NNH = 10 [5; 36]**	bd
...związane z CAR lub PAC	233 (97)	236 (96)	1,01 [0,97; 1,04]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
AE ≥3. stopnia ogółem	174 (72)	148 (60)	**1,20 [1,06; 1,36]**	**NNH = 8 [4; 26]**	bd
AE ≥3. stopnia związane z lekami lub PLC	128 (53)	115 (47)	1,14 [0,95; 1,36]	0,06 [-0,02; 0,15]	bd
...związane z DOS lub PLC	87 (36)	49 (20)	**1,81 [1,34; 2,45]**	**NNH = 6 [4; 12]**	bd
...związane z CAR lub PAC	94 (39)	101 (41)	0,95 [0,76; 1,18]	-0,02 [-0,11; 0,07]	bd
SAE ogółem	96 (40)	69 (28)	**1,42 [1,10; 1,83]**	**NNH = 8 [4; 29]**	bd
SAE związane z lekami lub PLC	47 (20)	30 (12)	**1,60 [1,05; 2,44]**	**NNH = 13 [7; 118]**	bd
...związane z DOS lub PLC	33 (14)	17 (7)	**1,98 [1,13; 3,46]**	**NNH = 14 [8; 71]**	bd
...związane z CAR lub PAC	33 (14)	24 (10)	1,40 [0,86; 2,30]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
irAE związane z leczeniem	98 (41)	40 (16)	**2,50 [1,81; 3,45]**	**NNH = 4 [3; 6]**	bd
AE prowadzące do zaprzestania leczenia DOS lub PLC	46 (19)	20 (8)	**2,35 [1,43; 3,85]**	**NNH = 9 [5; 20]**	bd
AE prowadzące do zmniejszenia dawki	68 (28)	68 (28)	1,02 [0,77; 1,36]	0,01 [-0,07; 0,09]	bd
AE prowadzące do zgonu	5 (2)	0 (0)	11,23 [0,62; 201,94]	**NNH = 48 [24; 868]**	bd

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 36,6 mies.
Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Tabela 35.
Zdarzenia niepożądane występujące u ≥30% pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [12]

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
Zmęczenie	126 (52)	135 (55)	0,95 [0,81; 1,12]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
Łysienie	130 (54)	123 (50)	1,08 [0,91; 1,28]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
Nudności	131 (54)	114 (46)	1,17 [0,98; 1,40]	0,08 [-0,01; 0,17]	bd
Neuropatia obwodowa	106 (44)	103 (42)	1,05 [0,86; 1,29]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd
Anemia	91 (38)	105 (43)	0,88 [0,71; 1,10]	-0,05 [-0,14; 0,04]	bd

Punkt końcowy	DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p
Ból stawów	90 (37)	87 (35)	1,06 [0,83; 1,34]	0,02 [-0,07; 0,11]	bd
Zaparcia	84 (35)	89 (36)	0,96 [0,76; 1,22]	-0,01 [-0,10; 0,07]	bd
Biegunka	76 (32)	72 (29)	1,08 [0,82; 1,41]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 36,6 mies.
Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie

Tabela 36.
Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia występujące u ≥5% pacjentek raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [12]

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

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 36,6 mies.

Tabela 37.
Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) występujące u >2% pacjentów raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [12]

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

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 36,6 mies.
Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie.

Tabela 38.
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) raportowane w populacji ogólnej w badaniu RUBY [13]

Punkt końcowy		DOS+ CAR/PAC, N=241	PLC+ CAR/PAC, N=246	DOS+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI][a]	RD/NNH [95%CI][a]	p
irAE ogółem, n (%)						
irAE ogółem		141 (59)	91 (37)	**1,58 [1,30; 1,92]**	**NNH = 4 [3; 7]]**	bd
irAE ≥3. stopnia		42 (17)	15 (6)	**2,86 [1,63; 5,01]**	**NNH = 8 [5; 17]**	bd
sirAE		15 (6)	6 (2)	**2,55 [1,01; 6,47]**	**NNH = 26 [13; 565]**	bd
irAE związane z DOS lub PLC		98 (41)	40 (16)	**2,50 [1,81; 3,45]**	**NNH = 4 [3; 6]**	bd
irAE prowadzące do przerwania leczenia DOS lub PLC		21 (9)	8 (3)	**2,68 [1,21; 5,93]**	**NNH = 18 [10; 78]**	bd
irAE prowadzące do zgonu		0 (0)	0 (0)	1,02 [0,02; 51,23]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
IrAE szczegółowe występujące u ≥5% pacjentek						
Ból stawów	Dowolnego stopnia	36 (15)	32 (13)	1,15 [0,74; 1,79]	0,02 [-0,04; 0,08]	bd
	3. lub 4. stopnia	3 (1)	1 (<1)	3,06 [0,32; 29,23]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Reakcja związana z podaniem	Dowolnego stopnia	31 (13)	30 (12)	1,05 [0,66; 1,69]	0,01 [-0,05; 0,07]	bd
	3. lub 4. stopnia	2 (1)	3 (1)	0,68 [0,11; 4,04]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
Niedoczynność tarczycy	Dowolnego stopnia	29 (12)	8 (3)	**3,70 [1,73; 7,93]**	**NNH = 11 [7; 24]**	bd
	3. lub 4. stopnia	0 (0)	1 (<1)	0,34 [0,01; 8,31]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
Wysypka	Dowolnego stopnia	22 (9)	6 (3)	**3,74 [1,54; 9,07]**	**NNH = 14 [9; 38]**	bd
	3. lub 4. stopnia	11 (5)	3 (1)	**3,74 [1,06; 13,25]**	**NNH = 29 [15; 267]**	bd
Wysypka grudkowo-plamkowa	Dowolnego stopnia	17 (7)	0 (0)	**35,72 [2,16; 590,71]**	**NNH = 14 [9; 26]**	bd
	3. lub 4. stopnia	6 (3)	0 (0)	13,27 [0,75; 234,25]	**NNH = 40 [21; 265]**	bd
Wzrost poziomu ALT	Dowolnego stopnia	15 (6)	4 (2)	**3,83 [1,29; 11,37]**	**NNH = 21 [12; 86]**	bd
	3. lub 4. stopnia	5 (2)	1 (<1)	5,10 [0,60; 43,36]	0,017 [-0,003; 0,036]	bd
Świąd	Dowolnego stopnia	16 (7)	4 (2)	**4,08 [1,38; 12,04]**	**NNH = 19 [11; 66]**	bd
	3. lub 4. stopnia	1 (<1)	0 (0)	3,06 [0,13; 74,80]	0,00 [-0,01; 0,02]	bd
Wzrost poziomu AST	Dowolnego stopnia	12 (5)	3 (1)	**4,08 [1,17; 14,29]**	**NNH = 26 [14; 144]**	bd
	3. lub 4. stopnia	5 (2)	2 (1)	2,55 [0,50; 13,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd

Data odcięcia: 22.09.2023; mediana FU = 36,6 mies.
Wyniki raportowano jako n (%), chyba, że podano inaczej; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; irAE – AE o podłożu immunologicznym (ang. *immune-related Adverse Events*); SirAE – poważne irAE (ang. serious *immune-related Adverse Events)*
a) Obliczenia własne.

Aneks B. Wyniki uzupełniające dla komparatorów

B.1. Wyniki porównania bezpośredniego PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC

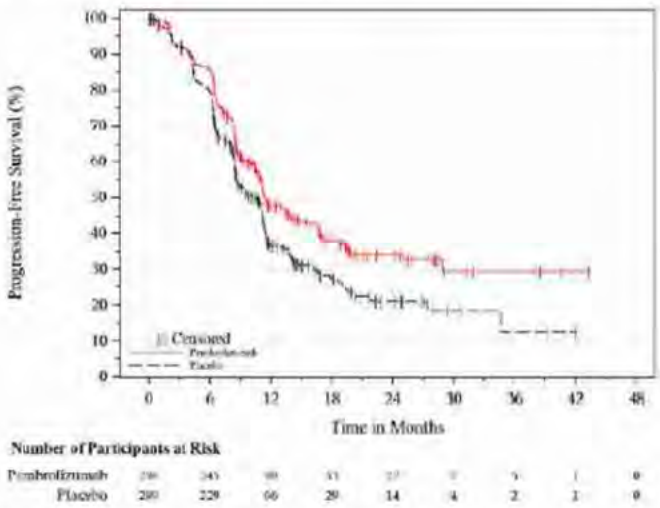
B.1.1. Skuteczność

Tabela 39.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji pMMR/MSS w badaniu NRG-GY018 [21, 22, 24]

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Pierwotna analiza, data odcięcia danych: 6.12.2022 r. (mediana FU: 7,9 mies.)				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [mies.], mediana [95% CI] - INV	N=290 13,1 [10,5; 18,8]	N=292 8,7 [8,4; 10,7]	0,54 [0,41; 0,71]	<0,001
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [mies.], mediana [95% CI] – BICR	N=294 19,5 [13,1; 28,0]	N=294 11,0 [9,0; 11,5]	0,64 [0,49; 0,85]	0,0008
Analiza ad hoc, data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana FU: 15,3 mies.)				
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [mies.], mediana [95% CI] – INV	N=298 11,4 [10,9; 15,1]	N=299 10,6 [8,7; 11,3]	0,74 [0,60; 0,91]	0,002

INV – ocena badacza (ang. *investigator*), BICR – ocena niezależnej komisji (ang. *blinded independent central review*. **Bold** – wynik istotny statystycznie.

Wykres 1.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji pMMR/MSS w badaniu NRG-GY018 [24]



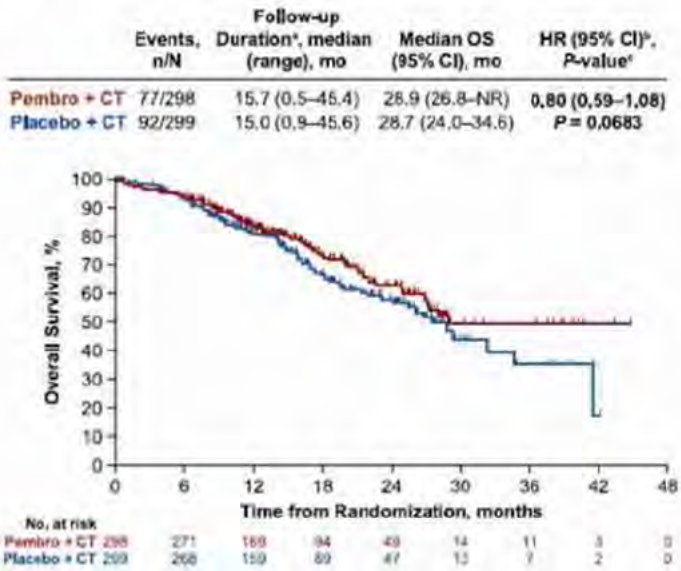
Źródło grafiki: EPAR Keytruda 2024 [24]. Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.

Tabela 40.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji pMMR/MSS w badaniu NRG-GY018 [22]

Parametr	PEM+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Pierwotna analiza, data odcięcia danych: 6.12.2022 r. (mediana FU: 8,8 vs 8,4 mies.)				
Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]	N=294 28,0 [21,4; NR]	N=294 27,4 [19,5; NR]	0,79 [0,53; 1,17]	0,1157
Analiza ad hoc, data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana FU: 15,7 vs 15,0 mies.)				
Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]	N=298 28,9 [26,8; NR]	N=299 28,7 [24,0; 34,6]	0,80 [0,59; 1,08]	0,068
			0,70 [0,50; 0,98][a]	bd[a]

Bold – wynik istotny statystycznie. NR – nie osiągnięto (ang. *Not reached*); a) Wynik otrzymany w wyniku analizy wrażliwości po uwzględnieniu stosowania immunoterapii w kolejnej linii po progresji choroby.

Wykres 2.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji pMMR/MSS w badaniu NRG-GY018 [22]



Źródło wykresu: Eskander 2025 [22]. Data odcięcia danych: 6.12.2022 r.

Tabela 41.
Obiektywna odpowiedź na leczenie raportowana w populacji pMMR/MSS w badaniu NRG-GY018 [22, 24]

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Kontrola choroby (DCR: CR + PR + SD ≥8 tygodni)	183/224 (82%)	191/239 (80%)	1,02 [0,94; 1,12]	nd	bd
Kontrola choroby (DCR: CR + PR + SD ≥23 tygodnie)	173/224 (77%)	159/239 (67%)	**1,16 [1,04; 1,30]**	**10 [6; 39]**	bd
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)	162/224 (72%)	141/239 (59%)	**1,23 [1,07; 1,40]**	**8 [5; 21]**	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	32/224 (14%)	20/239 (8%)	**1,71 [1,01; 2,89]**	**17 [9; 691]**	bd
Czas trwania odpowiedzi (DOR) [mies.], mediana (zakres)	8,1 (0,0–40,9[a])	6,4 (0,0–28,3[a])	-	-	bd

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Odsetek pacjentek z DOR ≥12 mies.	28/80 (35%)	10/58 (17%)	**2,03 [1,07; 3,84]**	**6 [4; 29]**	bd

Bold – wynik istotny statystycznie. Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. Wyniki raportowano jako n/N (%), chyba, że podano inaczej.
a) Brak progresji choroby do czasu ostatniej oceny choroby.

Tabela 42.
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2) raportowane w populacji pMMR/MSS w badaniu NRG-GY018 [24]

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC, N=298	PLC+CAR/PAC, N=299	PEM+CAR/PAC, N=192	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2) [mies.], mediana [95% CI]	28,0 [20,9; NR]	19,6 [17,8; 25,8]	**0,72 [0,55; 0,94]**	0,008

Bold – wynik istotny statystycznie. Data odcięcia danych: 18.08.2023 r.

B.1.2. Bezpieczeństwo

Tabela 43.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w populacji ogólnej w badaniu NRG-GY018 [22, 24]

Punkt końcowy	PEM+ CAR/PAC	PLC+ CAR/PAC	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNH/NNT [95%CI]	p
Data odcięcia danych: 6.12.2022 r. (mediana FU: 8,8 vs 8,4 mies.)					
AE ogółem	365/385 (95%)	361/380 (95%)	1,00 [0,97; 1,03]	nd	bd
AE ≥3. stopnia	225/382 (59%)	174/377 (46%)	**1,28 [1,11; 1,46]**	**8 [6; 18]**	bd
SAE	132/382 (35%)	73/377 (19%)	**1,78 [1,39; 2,29]**	**7 [5; 12]**	bd
AE prowadzące do zgonu	6/382 (2%)	4/377 (1%)	1,48 [0,42; 5,20]	nd	bd
Analiza post-hoc. Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (mediana FU: 20,8 mies.)					
AE ogółem	388/391 (99%)	387/388 (100%)	0,99 [0,98; 1,00]	nd	bd
AE związane z leczeniem	379/391 (97%)	373/388 (96%)	1,01 [0,98; 1,04]	0,01 [-0,02; 0,03]	bd
AE ≥3. stopnia	257/391 (66%)	191/388 (49%)	**1,34 [1,18; 1,51]**	**7 [5; 11]**	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	71/391 (18%)	28/388 (7%)	**2,52 [1,66; 3,81]**	**NNT = 10 [7; 16]**	bd
irAE ogółem i reakcje na infuzję	155/391 (40%)	102/388 (26%)	**1,51 [1,23; 1,85]**	**8 [6; 15]**	bd

Bold – wynik istotny statystycznie; Dane przedstawiono jako n/N (%) chyba, że zaznaczono inaczej.

Tabela 44.
Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥20% pacjentów w populacji ogólnej w badaniu NRG-GY018 [22]

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC, N=391	PLC + CAR/PAC, N=388	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95% CI]	NNH [95% CI]	p
Nudności	200 (51%)	178 (46%)	1,11 [0,96; 1,29]	nd	bd
Zaparcia	184 (47%)	162 (42%)	1,13 [0,96; 1,32]	nd	bd

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC, N=391	PLC + CAR/PAC, N=388	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95% CI]	NNH [95% CI]	p
Biegunka	165 (42%)	138 (36%)	1,19 [0,99; 1,42]	nd	bd
Neuropatia obwodowa	135 (35%)	116 (30%)	1,15 [0,94; 1,42]	nd	bd
Neuropatia czuciowo obwodowa	146 (37%)	158 (41%)	0,92 [0,77; 1,09]	nd	bd
Zmęczenie	275 (70%)	248 (64%)	1,10 [0,999; 1,21]	nd	bd
Łysienie	215 (55%)	223 (57%)	0,96 [0,85; 1,08]	nd	bd
Bóle stawów	128 (33%)	140 (36%)	0,91 [0,75; 1,10]	nd	bd
Bóle mięśni	79 (20%)	70 (18%)	1,12 [0,84; 1,50]	nd	bd
Hipomagnezemia	82 (21%)	67 (17%)	1,21 [0,91; 1,62]	nd	bd
Zmniejszony apetyt	88 (23%)	89 (23%)	0,98 [0,76; 1,27]	nd	bd
Anemia	234 (60%)	220 (57%)	1,06 [0,94; 1,19]	nd	bd
Neutropenia	111 (28%)	114 (29%)	0,97 [0,78; 1,20]	nd	bd
Duszność	97 (25%)	72 (19%)	**1,34 [1,02; 1,75]**	**15 [8; 207]**	bd

Bold – wynik istotny statystycznie; Dane przedstawiono jako n (%) chyba, że zaznaczono inaczej. Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (analiza post-hoc).

Tabela 45.
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) w populacji ogólnej w badaniu NRG-GY018 [22]

Punkt końcowy	PEM+CAR/PAC, N=391	PLC + CAR/PAC, N=388	PEM+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95% CI]	NNH [95% CI]	p
Reakcja związana z podaniem	74 (19%)	72 (19%)	1,02 [0,76; 1,37]	nd	bd
Niedoczynność tarczycy	54 (14%)	15 (4%)	**3,57 [2,05; 6,22]**	**10 [7; 16]**	bd
Ciężkie reakcje skórne	15 (4%)	6 (2%)	2,48 [0,97; 6,33]	nd	bd
Nadczynność tarczycy	32 (8%)	10 (3%)	**3,18 [1,58; 6,37]**	**17 [11; 40]**	bd

Bold – wynik istotny statystycznie; Dane przedstawiono jako n (%) chyba, że zaznaczono inaczej. Data odcięcia danych: 18.08.2023 r. (analiza post-hoc). Ekstrakcja obejmowała punkty końcowe, dla które możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (raportowane w badaniu RUBY).

B.2. Wyniki porównania bezpośredniego DUR + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC

B.2.1. Skuteczność

Tabela 46.
Podsumowanie wyników dla głównych punktów końcowych dot. skuteczności w populacji ogólnej (ITT) w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=191	PLC+CAR/PAC, N=192	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [mies.], mediana [95%CI]	15,1 [12,6; 20,7]	9,6 [9,0; 9,9]	**0,55 [0,43; 0,69]**	**<0,0001**
Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]	NR [NR; NR]	25,9 [23,9; NR]	0,59 [0,42; 0,83][a]	0,003[a]

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*). **Bold** – wynik istotny statystycznie. Data odcięcia danych: 12.04.2023 r. Mediana follow-up: 18,7 mies. vs 18,6 mies. a) różnica nieistotna statystycznie; pierwszą analizę śródokresową dla punktu końcowego OS prowadzono w ramach hierarchicznego planu testowania hipotez, a uzyskana wartość p nie osiągnęła założonego poziomu istotności statystycznej.

Tabela 47.
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji pMMR/MSS w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=191	PLC+CAR/PAC, N=192	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [mies.], mediana [95%CI]	15,0 [12,4; 18,0]	9,7 [9,2; 10,1]	**0,57 [0,44; 0,73]**	bd
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 12. mies., % [95%CI]	59,4 [52,0; 66,0]	40,8 [33,6; 47,8]	-	bd
Prawdopodobieństwo braku progresji (PFS) w 24. mies., % [95%CI]	42,0 [34,1; 49,6]	20,0 [14,1; 26,7]	-	bd

Bold – wynik istotny statystycznie. Data odcięcia danych: 12.04.2023 r. Mediana follow up: 15,4 mies. vs 12,6 mies.

Tabela 48.
Przeżycie całkowite (OS) w populacji pMMR/MSS w badaniu DUO-E [16]

Parametrr.	DUR+OLA+CAR/PAC, N=191	PLC+CAR/PAC, N=192	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]	NR [NR; NR]	25,9 [25,1; NR]	0,69 [0,47; 1,00]	NS
Prawdopodobieństwo przeżycia (OS) w 12. mies., % [95%CI]	87,3 [bd]	81,0 [bd]	-	bd

NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*). **Bold** – wynik istotny statystycznie. Data odcięcia danych: 12.04.2023 r. Mediana follow-up: 18,7 mies. vs 18,6 mies.

Tabela 49.
Obiektywna odpowiedź na leczenie raportowana w populacji pMMR/MSS w badaniu DUO-E [5, 17, 19]

Punkt końcowy		DUR+OLA+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
				RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR: CR + PR)		90/147 (61%)	92/156 (59%)	1,04 [0,86; 1,25]	nd	bd
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)		23/147 (16%)	15/156 (10%)	1,63 [0,83; 3,00]	nd	bd
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)		67/147 (46%)	77/156 (49%)	0,92 [0,73; 1,17]	nd	bd
Czas trwania odpowiedzi (DOR), mediana [IQR]		18,7 [8,0; NR]	7,6 [5,1; 13,1]	nd	nd	bd
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi, % [95%CI]	18 mies.	50,0% [bd]	12,1% [bd]	nd	bd	bd
	24 mies.	37,8% [bd]	12,1% [bd]	nd	bd	bd

Bold – wynik istotny statystycznie. NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Tabela 50.
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2) raportowane w populacji pMMR/MSS w badaniu DUO-E [16]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC	
			HR [95%CI]	p
Przeżycie wolne od ponownej progresji choroby (PFS2) [mies.], mediana [95% CI]	NR [NR; NR]	19,5 [17,4; 23,5]	**0,68 [0,48; 0,95]**	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 12. mies., % [95%CI]	81,7% [bd]	74,0% [bd]	-	bd
Prawdopodobieństwo braku ponownej progresji (PFS2) w 24. mies., % [95%CI]	64,8% [bd]	56,5% [bd]	-	bd

Bold – wynik istotny statystycznie. Data odcięcia danych: 12.04.2023 r.

B.2.2. Bezpieczeństwo

Tabela 51.
Zdarzenia niepożądane ogółem w populacji leczonej DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=238	PLC+CAR/PAC, N=236	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNH [95%CI]	p
AE ogółem	237 (100%)	236 (100%)	1,00 [0,98; 1,01]	nd	bd
AE ≥3. stopnia	160 (67%)	133 (56%)	**1,19 [1,03; 1,38]**	**9 [5; 45]**	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	58 (24%)	44 (19%)	1,31 [0,92; 1,85]	nd	bd
...prowadzące do przerwania leczenia DUR/PLC	22/238 (9%)	19 (8%)	1,15 [0,64; 2,06]	nd	bd
...prowadzące do przerwania leczenia OLA/PLC	21/238 (9%)	5 (2%)	**4,16 [1,60; 10,86]**	nd	bd

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=238	PLC+CAR/PAC, N=236	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNH [95%CI]	p
...prowadzące do przerwania leczenia CAR/PAC	31/238 (13%)	32 (14%)	0,96 [0,61; 1,52]	nd	bd
SAE	85 (36%)	73 (31%)	1,15 [0,89; 1,49]	nd	bd
irAE	56 (24%)	16 (7%)	**3,47 [2,05; 5,87]**	**5 [4; 9]**	bd
AE prowadzące do zgonu	5 (2%)	8 (3%)	0,62 [0,21; 1,87]	nd	bd

Bold – wynik istotny statystycznie; Dane przedstawiono jako n/N (%) chyba, że zaznaczono inaczej.
Analiza obejmująca pełen okres obserwacji badania.

Tabela 52.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane w populacji leczonej DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=238	PLC+CAR/PAC, N=236	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95% CI]	NNH [95% CI]	p
Nudności	130 (55%)	105 (44%)	**1,23 [1,02; 1,48]**	**9 [5; 85]**	bd
Zaparcia	78 (33%)	81 (34%)	0,95 [0,74; 1,23]	nd	bd
Biegunka	67 (28%)	66 (28%)	1,01 [0,75; 1,34]	nd	bd
Neuropatia obwodowa	60 (25%)	66 (28%)	0,90 [0,67; 1,22]	nd	bd
Neuropatia czuciowo obwodowa	60 (25%)	66 (28%)	0,90 [0,67; 1,22]	nd	bd
Zmęczenie lub osłabienie	129 (54%)	105 (44%)	**1,22 [1,01; 1,46]**	**10 [5; 133]**	bd
Łysienie	121 (51%)	118 (50%)	1,02 [0,85; 1,22]	nd	bd
Bóle stawów	58 (24%)	58 (25%)	0,99 [0,72; 1,36]	nd	bd
Zmniejszony apetyt	55 (23%)	46 (19%)	1,19 [0,84; 1,68]	nd	bd
Anemia	147 (62%)	128 (54%)	1,14 [0,98; 1,33]	nd	bd
Neutropenia	99 (42%)	98 (42%)	1,00 [0,81; 1,24]	nd	bd
Infekcja dróg moczowych	48 (20%)	50 (21%)	0,95 [0,67; 1,35]	nd	bd

Bold – wynik istotny statystycznie; Dane przedstawiono jako n/N (%) chyba, że zaznaczono inaczej.

Tabela 53.
Zdarzenia niepożądane ≥3. stopnia w populacji leczonej DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=238	PLC+CAR/PAC, N=236	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	NNH [95%CI]	p
Anemia	56 (24%)	34 (14%)	**1,63 [1,11; 2,40]**	**10 [6; 47]**	bd
Neutropenia[a]	64 (27%)	55 (23%)	1,15 [0,84; 1,58]	nd	bd
Leukopenia[b]	15 (6%)	13 (6%)	1,14 [0,56; 2,35]	nd	bd

Bold – wynik istotny statystycznie. Ekstrakcja obejmowała punkty końcowe, dla które możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (raportowane w badaniu RUBY).
a) Termin obejmuje neutropenie, infekcje neutropeniczne, gorączkę neutropeniczną, sepsę neutropeniczną, obniżenie liczby neutrofilów i agranulocytozę.
b) Termin obejmuje leukopenię lub obniżony poziom leukocytów.

Tabela 54.
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (irAE) raportowane w populacji leczonej DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=238	PLC+CAR/PAC, N=236	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95% CI]	NNH [95% CI]	p
Niedoczynność tarczycy	28 (12%)	6 (3%)	**4,63 [1,95; 10,97]**	**10 [7; 21]**	bd
Zapalenie skóry/wysypka	15 (6%)	8 (3%)	1,86 [0,80; 4,30]	nd	bd
Nadczynność tarczycy	4 (2%)	2 (1%)	1,98 [0,37; 10,72]	nd	bd

Bold – wynik istotny statystycznie.
Ekstrakcja obejmowała punkty końcowe, dla które możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (raportowane w badaniu RUBY).

Tabela 55.
Poważne zdarzenia niepożądane (SAE) raportowane w populacji leczonej DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC w badaniu DUO-E [15]

Punkt końcowy	DUR+OLA+CAR/PAC, N=238	PLC+CAR/PAC, N=236	DUR+OLA+CAR/PAC vs PLC+CAR/PAC		
			RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Sepsa	4 (2%)	3 (1%)	1,32 [0,30; 5,84]	0,004 [-0,02; 0,03]	**bd**
Gorączka	3 (1%)	1 (<1%)	2,97 [0,31; 28,39]	0,01 [-0,01; 0,02]	**bd**
Anemia	16 (7%)	10 (4%)	1,59 [0,74; 3,42]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd
Zatorowość płucna	3 (1%)	4 (2%)	0,74 [0,17; 3,29]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd

Bold – wynik istotny statystycznie. Raportowano SAE występujące u >1% pacjentów w dowolnym ramieniu badania DUO-E. Ekstrakcja obejmowała punkty końcowe, dla które możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego (raportowane w badaniu RUBY).

Aneks C. Strategia wyszukiwania

C.1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej

C.1.1. Przeszukanie w kierunku badań dla interwencji

Tabela 56.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	27 919
2.	endometrial OR endometrium	103 034
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	5 984 730
4.	#2 AND #3	59 063
5.	#1 OR #4	60 257
6.	dostarlimab OR GSK4057190 OR TSR-042 OR UNII-P0GVQ9A4S5 OR WBP-285 OR Jemperli	177
7.	#5 AND #6	103
	Data pierwotnego przeszukania: 21.02.2025 **Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025**	

Tabela 57.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'Endometrial Neoplasms'/exp	93 807
2.	endometrial OR endometrium	169 132
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	7 673 711
4.	#2 AND #3	106 045
5.	(#1 OR #4) AND [embase]/lim	107 438
6.	(dostarlimab OR gsk4057190 OR 'tsr 042' OR 'unii p0gvq9a4s5' OR 'wbp 285' OR jemperli) AND [embase]/lim	1022
7.	#5 AND #6	296
	Data pierwotnego przeszukania: 21.02.2025 **Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025**	

Tabela 58.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
8.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1225

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
9.	endometrial OR endometrium	10 533
10.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	281 409
11.	#2 AND #3	3842
12.	#1 OR #4	3947
13.	dostarlimab OR GSK4057190 OR TSR-042 OR UNII-P0GVQ9A4S5 OR WBP-285 OR Jemperli	154
14.	#5 AND #6	65
	Data pierwotnego przeszukania: 21.02.2025 **Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025**	

C.1.2. Przeszukanie w kierunku badań dla komparatora

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) w kierunku badań dla pembrolizumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	28 740
2.	endometrial OR endometrium	106 474
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	6 168 393
4.	#2 AND #3	61 186
5.	#1 OR #4	62 390
6.	pembrolizumab [Supplementary Concept]	5 166
7.	pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR SCH-900475 OR "SCH 900475"	12 826
8.	#5 AND #6	132
9.	("2025/05/06"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	781 444
10.	#8 AND #9	5
	Data pierwotnego przeszukania: 6.05.2025[a] **Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025**	

a) Przeszukanie pierwotne zostało przeprowadzone na potrzeby analizy klinicznej dla produktu leczniczego Keytruda dla wnioskowanej populacji [4]

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase w kierunku badań dla pembrolizumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'Endometrial Neoplasms'/exp	99 282
2.	endometrial OR endometrium	178 824
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	8 059 422
4.	#2 AND #3	112 056
5.	(#1 OR #4) AND [embase]/lim	111 702

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
6.	(pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR SCH-900475 OR "SCH 900475") AND [embase]/lim	53 047
7.	#5 AND #6	1 613
8.	#5 AND #6 AND [06-05-2025]/sd	124
Data pierwotnego przeszukania: 6.05.2025[a] Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025		

a) Przeszukanie pierwotne zostało przeprowadzone na potrzeby analizy klinicznej dla produktu leczniczego Keytruda dla wnioskowanej populacji [4]

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane w kierunku badań dla pembrolizumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1264
2.	endometrial OR endometrium	10904
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	291507
4.	#2 AND #3	4002
5.	#1 OR #4	4104
6.	pembrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR SCH-900475 OR "SCH 900475"	4215
7.	#5 AND #6	113
8.	Date from: 06.05.2025	8
Data pierwotnego przeszukania: 6.05.2025[a] Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025		

a) Przeszukanie pierwotne zostało przeprowadzone na potrzeby analizy klinicznej dla produktu leczniczego Keytruda dla wnioskowanej populacji [4]

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) w kierunku badań dla durwalumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	28 740
2.	endometrial OR endometrium	106 474
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	6 168 393
4.	#2 AND #3	61 186
5.	#1 OR #4	62 390
6.	Durvalumab OR Imfinzi	2 534
7.	#5 AND #6	43
8.	**#5 AND #6** Filters applied: from 2024/10/21 - 3000/12/12	21
Data pierwotnego przeszukania: 21.10.2024[a] Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025		

a) Przeszukanie pierwotne zostało przeprowadzone na potrzeby analizy klinicznej dla produktu leczniczego Imfinzi dla wnioskowanej populacji [5]

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase w kierunku badań dla durwalumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'Endometrial Neoplasms'/exp	99 352
2.	endometrial OR endometrium	178 824
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	8 059 422
4.	#2 AND #3	112 056
5.	(#1 OR #4) AND [embase]/lim	111 709
6.	(Durvalumab OR Imfinzi) AND [embase]/lim	15 356
7.	#5 AND #6	440
8.	#5 AND #6 AND [21-10-2024]/sd	91
Data pierwotnego przeszukania: 21.10.2024[a] Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025		

a) Przeszukanie pierwotne zostało przeprowadzone na potrzeby analizy klinicznej dla produktu leczniczego Imfinzi dla wnioskowanej populacji [5]

Tabela 64.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane w kierunku badań dla durwalumabu

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	1264
2.	endometrial OR endometrium	10 904
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	291 507
4.	#2 AND #3	4002
5.	#1 OR #4	4104
6.	Durvalumab OR Imfinzi	1575
7.	#5 AND #6	50
8.	Date from: 21.10.2024	17
Data pierwotnego przeszukania: 21.10.2024[a] Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025		

a) Przeszukanie pierwotne zostało przeprowadzone na potrzeby analizy klinicznej dla produktu leczniczego Imfinzi dla wnioskowanej populacji [5]

C.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych

Tabela 65.
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producentów leków

Pozostałe źródła informacji medycznej	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych pozycji)
Konferencje naukowe		
ASCO – American Society of Clinical Oncology https://meetings.asco.org/abstracts-presentations	dostarlimab	43 (0)
ESMO – The European Society for Medical Oncology http://oncologypro.esmo.org/	dostarlimab	68 (1)

Pozostałe źródła informacji medycznej	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych pozycji)
PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej https://ptok.pl/strona_glowna	dostarlimab	0
PUO – Polska Unia Onkologii http://www.puo.pl/	dostarlimab	0
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji		
FDA https://www.fda.gov/	Dostarlimab	50 (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	przeszukanie ręczne	4 (0)
CT https://clinicaltrials.gov	dostarlimab | with results	9 (0)
Rejestr badań EMA https://www.clinicaltrialsregister.eu/	dostarlimab | with results	20 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków		
GSK	dostarlimab	21 (0)
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	nd	nd (1)
Data pierwotnego przeszukania: 17.03.2025 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.11.2025		

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 66.
Charakterystyka badania RUBY [9, 10]

RUBY (NCT03981796) [9, 10]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DOS w skojarzeniu z CAR i PAC w porównaniu z PLC w skojarzeniu z CAR i PAC u pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.
Kryteria włączenia
1. Pacjentki w wieku ≥18 lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium; 2. Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w celu sprawdzenia statusu MSI; 3. Pierwotny rak endometrium w III lub IV stopniu zaawansowania lub pierwszy nawrót raka endometrium, z niskim potencjałem wyleczenia za pomocą radioterapii lub zabiegu chirurgicznego oraz spełnienie minimum jednego z następujących kryteriów: a. Choroba pierwotna w stopniu IIIA do IIIC1 możliwa do oceny lub pomiaru zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza, b. Pierwotna choroba w stadium IIIC1 z mięsakorakiem, rakiem jasnokomórkowym, surowiczym lub o mieszanej histologii (zawierającym ≥ 10% mięsakoraka, raka jasnokomórkowego lub surowiczego), c. Pierwotna choroba w stadium IIIC2 lub IV, d. Pierwszy nawrót choroby u pacjentek nieleczonych uprzednio systemowo, e. Pierwszy nawrót choroby lub progresja ≥ 6 miesięcy po zakończeniu leczenia systemową chemioterapią neoadjuwantową/adiuwantową; 4. EOCG 0 lub 1; 5. Wyniki laboratoryjne wskazujące na odpowiednią funkcję narządów (szczegółowe kryteria opisano w protokole badania); 6. Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 72 godzin do pierwszej dawki badania lub brak potencjału rozrodczego zdefiniowany jako wiek wskazujący na przekroczenie wieku rozrodczego lub stan / choroba wskazująca na bezpłodność (szczegółowe kryteria opisano w protokole badania); 7. Osoby w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie podwójnej antykoncepcji.
Kryteria wykluczenia
1. Pacjent otrzymał neoadiuwantową/adjuwantową chemioterapię ogólnoustrojową z powodu choroby pierwotnej w III lub IV stopniu zaawansowania oraz: o przed przystąpieniem do badania nie miał nawrotu lub progresji choroby lub o nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii przed przystąpieniem do badania; 2. >1 nawrót raka endometrium; 3. Wcześniejsze leczenie anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2; 4. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, terapie celowane, terapia hormonalną, radioterapia lub immunoterapia) w ciągu 21 dni lub w okresie < 5-krotności okresu półtrwania ostatniej terapii przed 1. dniem badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy; 5. Współistniejący nowotwór złośliwy obecnie lub w okresie <3 lat lub jakiekolwiek aktywne leczenie tego nowotworu w okresie <3 lat. Dopuszczalny jest rak skóry niebędący czerniakiem; 6. Niekontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub przerzuty opon mózgowo-rdzeniowych; 7. HIV; 8. WZW B lub WZW C; 9. Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat; 10. Zdiagnozowany niedobór odporności lub przyjmowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej lub innej formy ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej.w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leku badanego; 11. Utrzymywanie się AE związanych z wcześniejszą terapią lub komplikacji po zabiegach wykonywanych przed rozpoczęciem terapii; 12. Nadwrażliwość na CAR, PAC lub DAR; 13. Uczestnictwo w badaniu klinicznym w ciągu 4 tyg. poprzedzających pierwszą dawkę leku; 14. Inne stany kliniczne wymienione w protokole badania, które mogą zaburzyć przebieg badania; 15. Ciąża lub karmienie piersią.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowe punkty końcowe: PFS, OS **II-rzędowe punkty końcowe:** ORR, DOR, DCR, dalsze leczenie, PROs, bezpieczeństwo

RUBY (NCT03981796) [9, 10]					
Charakterystyka populacji					
Cecha populacji		**Populacja pMMR/MSS**		**Populacja ogólna[a]**	
		DOS+CAR/PAC	**PLC+CAR/PAC**	**DOS+CAR/PAC**	**PLC+CAR/PAC**
Liczba pacjentów		192	184	245	249
Wiek [lata], mediana (zakres)		bd	bd	64 (41-81)	65 (28-85)
Rasa biała, n (%)		bd	bd	189 (77)	191 (77)
BMI, mediana (zakres)		bd	bd	30,8 (17,6-60,6)	32,8 (17,7-68,0)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	bd	bd	145 (60)[c]	160 (65)[d]
	1	bd	bd	96 (40)[c]	86 (35)[d]
Stopień FIGO, n (%)	**I**	bd	bd	65 (27)	71 (29)
	II	bd	bd	13 (5)	13 (5)
	III	bd	bd	75 (31)	65 (26)
	IV	bd	bd	72 (29)	84 (34)
	Nieznany	bd	bd	20 (8)	16 (6)
Rak endometrium, n (%)	**Pierwotny stopnia III**	bd	bd	45 (18)	47 (19)
	Pierwotny stopnia IV	bd	bd	83 (34)	83 (33)
	Nawrotowy	bd	bd	117 (48)	119 (48)
Typ histologiczny, n (%)	**Mięsakorak**	bd	bd	25 (10)	19 (8)
	Endometroidany	bd	bd	134 (55)	136 (55)
	Mieszany	bd	bd	10 (4)	9 (4)
	Surowiczy gruczolakorak	bd	bd	50 (20)	52 (21)
	Jasnokomórkowy gruczolakorak	bd	bd	8 (3)	9 (4)
	Inny	bd	bd	18 (7)	23 (9)
Interwencja i komparator					
Układ badania		Równoległy, w stosunku 1:1			
Schemat leczenia		**Tygodnie 1-18** DOS 500 mg lub PLC dożylnie w skojarzeniu z CAR (AUC 5 mg/ml/min) i PAC (175 mg/m2 powierzchni ciała), podawane co 3 tygodnie **19 tydzień do 3 lat** DOS 1000 mg lub PLC, podawane co 6 tygodni lub do progresji, wystąpienia toksyczności, decyzji lekarza, wycofania zgody lub zgonu			
Kointerwencje		bd			
Okres interwencji (OI) / obserwacji (FU)		OI: 3 lata; FU: EOT+90 dni Aktualnie dostępne wyniki dla FU o medianie 24,8 mies.; odcięcie danych: 28.09.2022; OI w grupie DOS: 76,5 (3,0-150,3) tyg.; w grupie PLC: 31,86 (3,0-1530) tyg.			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA			

RUBY (NCT03981796) [9, 10]		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją wg statusu MMR-MSI (dMMR–MSI-H lub pMMR–MSS), wcześniejszej radioterapii miednicy (tak lub nie) i statusu choroby (pierwotna III, pierwotna IV lub nawrotowa).	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. *Interactive Web Response System*)	
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepione	
Utrata z badania, n/N (%)	DOS: 189/245 (77): • AE – 45 • Kliniczna progresja choroby – 3 • Progresja choroby wg RECIST – 107 • Nieprzestrzeganie protokołu – 1 • Wycofanie się z badania – 20 • Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 4 • Utrata z FU – 1 • Zgon – 2 • Inne – 6	PLC: 210/249 (84) • AE – 24 • Kliniczna progresja choroby – 8 • Progresja choroby wg RECIST – 160 • Nieprzestrzeganie protokołu – 1 • Wycofanie się z badania – 7 • Ryzyko w ocenie badacza i/lub sponsora – 2 • Utrata z FU – 1 • Zgon – 1 • Inne – 6
Metodyka implementacji danych utraconych	Dane utracone uznano za losowe (*missing at random*, MAR); nie prowadzono imputacji danych dla głównych punktów końcowych	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Słownik MedDRA; klasyfikacja CTCAE v4.03	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji) / *per-protocol* (pacjenci populacji ITT, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do badania lub przerwali udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia); Bezpieczeństwo: mITT (pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku badanego)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Białoruś, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, Grecja, Węgry, Izrael, Włochy, Niderlandy, Norwegia, Polska, Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, UK)	
Sponsor badania	GSK	

a) Badanie uwzględniało 2 subpopulacje: dMMR/MSI-H i pMMR/MSS; populacja dMMR/MSI-H nie spełniała kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Tabela 67.
Charakterystyka badania NRG-GY018 [21]

NRG-GY018 (NCT03914612)
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEM w skojarzeniu z CAR i PAC w porównaniu z PLC w skojarzeniu z CAR i PAC u pacjentek z zaawansowanym, przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥18 lat; 2. 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); 3. Przedstawienie raportu patologicznego opisującego wyniki testów MMR IHC; 4. Histopatologiczne potwierdzenie pierwotnego guza; 5. Typ histopatologiczny nowotworu: gruczolakorak endometrioidalny, gruczolakorak surowizy, rak odróżnicowany lub niezróżnicowany, gruczolakorak jasnokomórkowy, rak mieszany nabłonkowy, gruczolakorak nieokreślony inaczej; 6. U pacjentek z mierzalną chorobą zmiany zdefiniowane i monitorowane przez RECIST v1.1; 7. Stan sprawności ECOG: 0, 1 lub 2;

NRG-GY018 (NCT03914612)
8. 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; 9. Wcześniejsza radioterapia mogła obejmować radioterapię miednicy, radioterapię rozszerzonego pola miednicy, brachyterapię dopochwową J/lub radioterapię paliatywną. Cała radioterapia musiała zostać zakończona co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją w etapie 2.; 10. Wcześniejsza hormonoterapia była dozwolona, ale terapia musiała zakończyć się na co najmniej 3 tygodnie przed rejestracją w etapie 2.; 11. Odpowiednia funkcja hematologiczna zdefiniowana w następujący sposób: płytki krwi ≥100 000/mc, bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥1 500/mcl; 12. Odpowiednia czynność nerek zdefiniowana w następujący sposób: kreatynina ≤1,5x instytucjonalna/laboratoryjna górna granica normy (ang. *Upper limit of normal;* ULN); 13. Odpowiednia czynność wątroby zdefiniowana w następujący sposób: całkowity poziom bilirubiny w surowicy ≤1,5x ULN (pacjentki z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których poziom bilirubiny ≤3x ULN mogły zostać włączone do badania): AST i ALT ≤3x ULN; 14. TSH w granicach normy (jeśli TSH nie mieściło się w normalnym zakresie pomimo braku objawów dysfunkcji tarczycy, wymagany byt prawidłowy poziom T4); 15. Pacjentki zakażone wirusem HIV poddawane skutecznej terapii przeciwretrowirusowej z niewykrywalnym poziomem wiremii w ciągu 6 miesięcy od rejestracji w etapie 2. mogły wziąć udział w badaniu; 16. Ujemny wynik testu ciążowego w moczu lub surowicy; 17. 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; 18. Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia
1. Wcześniejsza chemioterapia w leczeniu raka endometrium; 2. Wcześniejsze leczenie przeciwciałem terapeutycznym anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-CTLA-4 lub innymi podobnymi lekami; 3. 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 steroidy 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 pa konsultacji z przewodniczącym badania); 4. Pacjentki z leczonymi przerzutami do mózgu, u których badanie obrazowe po leczeniu ukierunkowanym na OUN wykazały progresję choroby; 5. Pacjentki z aktywną chorobą autoimmunologiczną tub chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie, która może wpływać na funkcje ważnych narządów lub wymagać leczenia immunosupresyjnego, w tym ogólnoustrojowych kortykosteroidów; 6. Pacjentki z historią (niezakaźnego) zapalenia płuc, które wymagało stosowania steroidów lub z obecnym zapaleniem płuc; 7. Niekontrolowane choroby współistniejące; 8. Rozpoznana klinicznie istotna choroba wątroby, w tym aktywne wirusowe, alkoholowe lub inne zapalenie wątroby oraz marskość wątroby; 9. Ciąża lub karmienie piersią.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowe punkty końcowe: • PFS; **II-rzędowe punkty końcowe:** • OS, • jakość życia oceniana za pomocą FACT-En-TOI, • jakość życia oceniona za pomocą PROMIS, • jakość życia oceniona za pomocą jednoelementowej ankiety mierzącej poziom niepokoju spowodowanego skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej, • bezpieczeństwo, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • Czas trwania odpowiedzi (DOR), • Zgodność pomiędzy instytucjonalnymi testami IHC MMR i scentralizowanymi testami IHC MMR, **Eksploracyjne punkty końcowe:** • Przeżycie wolne od progresji w kolejnej linii leczenia (PFS2)
Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Populacja pMMR/MSS	
	PEM+CAR/PAC	PLC+CAR/PAC

NRG-GY018 (NCT03914612)			
Liczba pacjentów		294	294
Wiek [lata], mediana (zakres)		66 (31-93)	65 (29-90)
Rasa biała, n (%)		212 (72,4)	212 (72)
BMI, mediana (zakres)		bd	bd
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	**0**	196 (67)	198 (67)
	1	88 (30)	88 (30)
	2	9 (3)	9 (3)
Stopień FIGO, n (%)	**I**	bd	bd
	II	bd	bd
	III	bd	bd
	IV	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Rak endometrium, n (%)	**Pierwotny stopnia III**	bd	bd
	Pierwotny stopnia IV	bd	bd
	Nawrotowy	bd	bd
Typ histologiczny, n (%)	**Gruczolakorak, nieokreślony inaczej**	24 (8)	33 (11)
	Jasnokomórkowy	17 (6)	20 (7)
	Zróżnicowany lub niezróżnicowany	7 (2)	6 (2)
	Endometrioidalny G1	54 (18)	46 (16)
	Endometrioidalny G2	51 (17)	58 (20)
	Endometrioidalny G3	53 (18)	42 (14)
	Mieszany nabłonkowy	6 (2)	11 (4)
	Surowiczy	78 (27)	72 (24)
	W oczekiwaniu na wynik	3 (1)	7 (2)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy 1:1	
Schemat leczenia		**PEM + CAR/PAC:** pembrolizumab 200 mg co 3 tyg. przez 6 pierwszych cykli, oraz paklitaksel 175 mg/m² + karboplatyna 5 mg/ml/min w 6 cyklach; następnie pembrolizumab 400 mg co 6 tyg. **PLC + CAR/PAC:** paklitaksel + karboplatyna + PLC	
Kointerwencje		W trakcie badania pacjenci nie mogli przyjmować: • Przeciwnowotworowej chemioterapii systemowej lub terapii biologicznej, • Immunoterapii, chemioterapii nieokreślonej w protokole badania, • Leków eksperymentalnych innych niż PEM, • Radioterapii,	

NRG-GY018 (NCT03914612)		
	• Żywych szczepionek w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki leczenia oraz w trakcie uczestnictwa w badaniu (np. szczepionek na odrę, świnkę, różyczkę, ospę wietrzną i innych). Sezonowe szczepionki przeciw grypie do wstrzykiwań są zazwyczaj szczepionkami zawierającymi zabite wirusy i były dozwolone; Jednakże donosowe szczepionki przeciw grypie (np. Flu-Mist®) są żywymi szczepionkami atenuowanymi i nie były dozwolone, • Glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w jakimkolwiek celu innym niż modulacja objawów zdarzenia o podejrzewanej etiologii immunologicznej lub w premedykacji przed chemioterapią w ramach leczenia w badaniu. Stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów może zostać zatwierdzone po konsultacji z zespołem badawczym, • Pacjenci, którzy w ocenie badacza wymagają stosowania któregokolwiek z wyżej wymienionych leków w ramach postępowania klinicznego, byli wykluczani z badania. Pacjenci mogli otrzymywać inne leki, które badacz uzna za konieczne z medycznego punktu widzenia. Nie podano żadnych terapii zabronionych do stosowania w trakcie obserwacji po leczeniu.	
Okres interwencji (OI) / obserwacji (FU)	OI: 9 tyg. FU: analiza pośrednia, mediana czasu obserwacji 7,9 mies. (data odcięcia: 6.12.2022), Analiza ad-hoc, mediana czasu obserwacji 20,8 mies. (data odcięcia danych: 18.08.2023)	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, blokowa ze stratyfikacją ze względu na: status MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS), stanu sprawności ECOG (0, 1 lub 2) i uprzednią chemioterapię adjuwantową (tak lub nie).	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, randomizacja centralna przy użyciu systemu IWRS (ang. *Interactive Web Response System*)	
Zaślepienie	TAK, podwójnie zaślepione	
Utrata z badania, n/N (%)	PEM: 145/294 (49,3), w tym: • progresja choroby – 80 • AE – 36 • Wycofanie zgody – 11 • Zgon – 6 • Inne – 12	PLC: 169/294 (57,5), w tym: • progresja choroby – 99 • AE – 17 • Wycofanie zgody – 11 • Zgon – 2 • Inne – 40
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Słownik MedDRA; klasyfikacja CTCAE v.5.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	*Superiority*	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: *as treated*	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Japonia, Puerto Rico, Korea Południowa)	
Sponsor badania	Merck Sharp and Dohme	

Tabela 68.
Charakterystyka badania DUO-E [15]

DUO-E (NCT04269200)
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DUR+OLA+CAR/PAC oraz DUR+CAR/PAC w porównaniu do PLC + CAR/PAC w leczeniu dorosłych pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium
Kryteria włączenia
1. Kobiety w wieku ≥18 lat w momencie skriningu; 2. Zdolność do wyrażenia pisemnej zgody przed przeprowadzeniem jakichkolwiek obowiązkowych procedur specyficznych dla badania, pobrań i analiz; 3. Histologicznie potwierdzona diagnoza nabłonkowego raka endometrium; dozwolone były wszystkie typy histologiczne, w tym mięsakoraki, ale mięsaki (sarcoma) nie były dozwolone; 4. Rak endometrium w jednej z następujących kategorii: Nowo zdiagnozowana choroba w stadium III (mierzalna choroba zgodnie z kryteriami RECIST [wersja 1.1] po operacji lub biopsji diagnostycznej); Nowo zdiagnozowana choroba w stadium IV (niezależnie od statusu po operacji lub biopsji diagnostycznej); Nawrót choroby (mierzalna lub niemierzalna choroba zgodnie z RECIST v1.1), w przypadku gdy możliwość wyleczenia samą operacją lub w połączeniu z innymi metodami jest mała; 5. Brak wcześniejszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego pierwszej linii. Dla pacjentek z chorobą nawrotową dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe tylko wtedy, gdy było ono podawane w kontekście adiuwantowym (jako część wstępnego/adiuwantowego leczenia przeciwnowotworowego, które może być równoczesne lub następujące po chemoradioterapii) i upłynęło co najmniej 12 miesięcy od daty ostatniej dawki systemowego leczenia przeciwnowotworowego do daty kolejnego nawrotu; 6. Dostępna próbka guza utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie (FFPE) z lokalizacji miejscowej lub przerzutowej, odpowiednia do oceny statusu MMR za pomocą panelu immunohistochemicznego Ventana MMR. Zgodnie z lokalnymi przepisami wszyscy pacjenci muszą wyrazić zgodę na pobranie próbki guza i testowanie MMR. Próbka musi zostać wysłana w okresie skryningu, a ważne wyniki testu MMR (proficient/deficient) muszą być dostępne przed randomizacją w 1. dniu 1. cyklu; 7. Stan sprawności ECOG 0 lub 1 w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; 8. Oczekiwana długość życia co najmniej 16 tygodni; 9. Kobiety po menopauzie lub z dowodami na brak ciąży: negatywny test ciążowy z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed 1. dniem 1. cyklu i potwierdzony przed leczeniem w 1. dniu 1. cyklu. Kobiety będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy bez alternatywnej przyczyny medycznej. Następujące wymagania wiekowe mają zastosowanie; 10. Kobiety <50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu egzogennych terapii hormonalnych oraz jeśli mają poziomy hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego w zakresie menopauzalnym wg wytycznych danego ośrodka; 11. Kobiety ≥50 lat będą uznawane za po menopauzie, jeśli były bez miesiączki przez 12 miesięcy lub więcej po zaprzestaniu wszystkich egzogennych terapii hormonalnych, miały menopauzę wywołaną promieniowaniem z ostatnią miesiączką >1 rok temu lub miały menopauzę wywołaną chemioterapią z ostatnią miesiączką >1 rok temu; 12. Kobiety, które są chirurgicznie sterylne (tj. bilateralna salpingektomia, bilateralna owariektomia lub całkowita histerektomia) są kwalifikowane; 13. Masa ciała >30 kg; 14. Odpowiednia czynność narządów i szpiku kostnego, zdefiniowana jako • Hemoglobina (Hb) ≥10,0 g/dl, • Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) ≥1,5 × 109/l, • Liczba płytek krwi ≥100 × 109/l, • Bilirubina w surowicy ≤1,5 × górnej granicy normy (GGN) (nie dotyczy pacjentek z potwierdzonym zespołem Gilberta, które były dopuszczone do badania po konsultacji z lekarzem prowadzącym), • ALT i AST ≤2,5 × GGN; dla pacjentek z przerzutami do wątroby ALT i AST ≤5 × ULN; • Mierzony klirens kreatyniny (CrCl) >51 mL/min lub obliczony CrCl >51 mL/min według metody Cockcroft-Gault (przy użyciu rzeczywistej masy ciała), testu 24-godzinnego moczu lub innego zwalidowanego testu zgodnie z lokalną praktyką, np.: szacowany CrCl = (140 − wiek [lata] × waga [kg] × 0,85) / (72 * kreatynina w surowicy (mg/dl)).
Kryteria wykluczenia
1. Obecność jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NCI CTCAE wersja 5.0) stopnia ≥2 po wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej, z wyjątkiem łysienia, bielactwa i wartości laboratoryjnych zdefiniowanych w kryteriach włączenia; 2. Pacjenci z neuropatią stopnia ≥2 mogą być włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; 3. Pacjenci z nieodwracalną toksycznością, która nie powinna pogorszyć się w wyniku leczenia durwalumabem lub olaparybem, mogą być włączeni tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; 4. Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia; ponadto pacjentki musiały być w pełnej rekonwalescencji po wcześniejszym poważnym zabiegu chirurgicznym; 5. Historia allogenicznego przeszczepu narządów; 6. Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej; 7. Aktywne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym zapalna choroba jelit [np. zapalenie jelita grubego lub choroba Crohna], zapalenie uchyłków [z wyjątkiem uchyłkowatości], toczeń rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń], choroba Gravesa-

DUO-E (NCT04269200)
Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki, zapalenie błony naczyniowej oka itp.). Wyjątek stanowiły; 8. Pacjentki z bielactwem lub łysieniem, pacjentki z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) ustabilizowane na hormonach zastępczych, każdy przewlekły stan skóry, który nie wymagał leczenia systemowego, pacjentki bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogą być włączone, ale tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie; 9. Pacjentki z celiakią kontrolowaną dietą; 10. Niekontrolowana współistniejąca choroba, w tym, ale nie ograniczając się do, trwającej lub aktywnej infekcji, objawowej zastoinowej niewydolności serca, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego (skurczowe ciśnienie krwi >160 mmHg; rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mmHg), niestabilnej dławicy piersiowej, arytmii serca, śródmiąższowej choroby płuc (ILD), ciężkich przewlekłych schorzeń przewodu pokarmowego związanych z biegunką lub chorób psychiatrycznych/sytuacji społecznych, które ograniczałyby możliwość przestrzegania protokołu badania, znacząco zwiększałyby ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub ograniczałyby zdolność pacjenta do wyrażenia pisemnej zgody; 11. Historia innego pierwotnego nowotworu z wyjątkiem; Nowotwór leczony z intencją wyleczenia i bez aktywnej choroby ≥5 lat przed pierwszą dawką badanego produktu, z niskim ryzykiem nawrotu, Odpowiednio leczony rak skóry nieczerniakowy lub złośliwa plama soczewicowata (lentigo maligna) bez dowodów aktywnej choroby, Odpowiednio leczony rak in situ bez dowodów choroby; 12. Historia karcynomatozy opon mózgowych (ang. leptomeningeal carcinomatosis); 13. Przerzuty do mózgu lub kompresja rdzenia kręgowego. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu podczas skryningu powinni mieć wykonany rezonans magnetyczny (MRI) (preferowany) lub tomografię komputerową (CT) najlepiej z kontrastem dożylnym mózgu przed wejściem do badania; 14. Spoczynkowy elektrokardiogram (EKG) wskazujący na niekontrolowane, potencjalnie odwracalne stany sercowe, według uznania badacza (np. niestabilna niedokrwistość, niekontrolowana objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie odstępu QT skorygowane według formuły Fredericia [QTcF] ≥500 ms, zaburzenia elektrolitowe itp.) lub pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT; 15. Historia aktywnej pierwotnej niedoboru odporności; 16. Aktywna infekcja, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca historię kliniczną, badanie fizykalne i wyniki radiograficzne oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką), zapalenie wątroby typu B (znany wynik dodatni HbsAg), zapalenie wątroby typu C lub wirus HIV (dodatnie przeciwciała HIV-1/-2). Pacjenci z przeszłą lub aktualnie zakończoną infekcją HBV (zdefiniowaną jako obecność przeciwciał anty-HBc i brak HbsAg) są kwalifikowani. Pacjenci z dodatnimi przeciwciałami HCV są kwalifikowani tylko w przypadku ujemnego wyniku PCR dla RNA HCV 17. Zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML) lub cechy sugerujące MDS/AML 18. Radioterapia obejmująca więcej niż 30% szpiku kostnego lub szerokie pole napromieniowania w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką ocenianego leku; 19. Wcześniejsze leczenie inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP); 20. Jakiekolwiek wcześniejsze stosowanie terapii immunomodulacyjnej, w tym (ale nie ograniczając się do) innych przeciwciał anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych; 21. Jakakolwiek równoczesna chemioterapia, terapia eksperymentalna, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Równoczesne stosowanie terapii hormonalnej w leczeniu stanów niezwiązanych z rakiem (np. terapia zastępcza hormonami) jest akceptowalne. Wcześniejszą terapię hormonalną w leczeniu raka należy przerwać co najmniej 7 dni przed pierwszą dawką ocenianego leku; 22. Obecne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką durwalumabu, z wyjątkiem steroidy donosowe, wziewne lub miejscowe, lub miejscowe zastrzyki steroidowe (np. zastrzyki dostawowe), systemowe kortykosteroidy w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dzień prednizonu lub równoważne, steroidy jako premedykacja dla reakcji nadwrażliwości (np. premedykacja do badania TK); 23. Otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką ocenianego leczenia. Pacjentki, jeśli zostaną włączone do badania, nie powinny otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania ocenianego leczenia i do 30 dni po ostatniej dawce leku w ramach badania; 24. Równoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu P450 (CYP) 3A (np. itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, indynawir, sakwinawir, nelfinawir, boceprewir, telaprewir) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. ciprofloksacyna, erytromycyna, diltiazem, flukonazol, werapamil). Wymagany okres oczekiwania przed rozpoczęciem leczenia badaniem wynosi 2 tygodnie; 25. Równoczesne stosowanie znanych silnych (np. fenobarbital, enzalutamid, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, newirapina i ziele dziurawca) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, modafinil). Wymagany okres oczekiwania przed rozpoczęciem leczenia badaniem wynosi 5 tygodni dla enzalutamidu lub fenobarbitalu i 3 tygodnie dla innych środków 26. Udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania (dotyczy zarówno pracowników AstraZeneca, jak i pracowników ośrodka badawczego); 27. Wcześniejszy przydział do leczenia w obecnym badaniu; 28. Udział w innym badaniu klinicznym z ocenianym lekiem podawanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub równoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to badanie obserwacyjne (nieinterwencyjne) lub w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w prowadzonym badaniu; 29. Znana alergia lub nadwrażliwość na jakiekolwiek leki badane lub jakiekolwiek składniki ocenianego leku; 30. Niemożność połykania leków podawanych doustnie; 31. Jakiekolwiek zaburzenie przewodu pokarmowego prawdopodobnie zakłócające wchłanianie ocenianego leku; 32. Ciąża lub karmienie piersią;

DUO-E (NCT04269200)

33. Pacjentki w wieku rozrodczym, które nie są gotowe stosować skutecznej antykoncepcji od momentu skryningu do 90 dni po ostatniej dawce ocenianej interwencji, lub 6 miesięcy po ostatniej dawce olaparybu/placebo, w zależności od tego, co nastąpi później;
34. Brak możliwości wzięcia udziału pacjentki w badaniu w ocenie badacza lub ryzyko nieprzestrzegania procedur badania, ograniczeń i wymagań określonych jego protokołem.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe punkty końcowe:
- PFS w ocenie badacza.

II-rzędowe punkty końcowe:
- Przeżycie całkowite (OS),
- Ocena jakości życia (QLQ-C30),
- Odpowiedź na leczenie,
- Czas do zakończenia leczenia,
- Czas do pierwszej kolejnej terapii,
- Czas drugiego przeżycia wolnego od progresji (PFS2),
- Czas do drugiej kolejnej terapii,
- Bezpieczeństwo.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		Populacja pMMR/MSS		
		DUR + OLA + CAR/PAC	DUR + CAR/PAC	PLC + CAR/PAC
Liczba pacjentów		191	192	192
Wiek [lata], mediana (zakres)		64 (27-86)	64 (22-83)	64 (31-82)
Rasa biała, n (%)		bd	bd	bd
BMI, mediana (zakres)		bd	bd	bd
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	136 (71)	132 (69)	127 (66)
	1	55 (29)	58 (30)	65 (34)
Stopień FIGO, n (%)	I	bd	bd	bd
	II	bd	bd	bd
	III	bd	bd	bd
	IV	bd	bd	bd
	Nieznany	bd	bd	bd
Rak endometrium, n (%)	Pierwotny stopnia III	10 (5)[a]	12 (6)	10 (5)
	Pierwotny stopnia IV	80 (42)	83 (192)	81 (42)
	Nawrotowy	101 (53)	100 (52)	102 (53)
Typ histologiczny, n (%)	Gruczolakorak, nieokreślony inaczej	bd	bd	bd
	Jasnokomórkowy	8 (4)	6 (3)	8 (4)
	Zróżnicowany lub niezróżnicowany	4 (2)	4 (2)	4 (2)
	Endometrioidalny	107 (56)	108 (56)	98 (51)
	Mieszany nabłonkowy	8 (4)	6 (3)	8 (4)

DUO-E (NCT04269200)				
	Surowiczy	42 (22)	56 (29)	52 (27)
	W oczekiwaniu na wynik	bd	bd	bd
Interwencja i komparator				
Układ badania		1:1:1		
Schemat leczenia		**Faza chemioterapii:** • Wszystkie grupy badawcze: CAR/PAC przez 6 cykli leczenia: karboplatyna: podawana w dawce ustalonej na podstawie docelowej wartości pola pod krzywą stężenia od czasu wynoszącej 5-6 mg/ml × min, podawana w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie, paklitaksel:175 mg/m2, podawany w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie • DUR+OLA+CAR/PAC oraz DUR+CAR/PAC: durwalumab podawany dożylnie w dawce 1120 mg raz na 3 tyg. • PLC+CAR/PAC: placebo dożylnie raz na 3 tyg. **Faza leczenia podtrzymującego:** • DUR+OLA+CAR/PAC: durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie + olaparyb podawany w tabletkach 2 razy dziennie w dawce 300 mg; • DUR+CAR/PAC: durwalumab podawany dożylnie w dawce 1500 mg raz na 4 tygodnie + placebo w tabletkach 2 razy dziennie; • CAR/PAC: placebo podawane dożylnie w dawce raz na 4 tygodnie + placebo podawane w tabletkach 2 razy dziennie.		
Kointerwencje		bd		
Okres obserwacji (FU)		Dla daty odcięcia 12.04.2024 DUR + OLA + CAR/PAC / DUR + CAR/PAC: 15,4 mies. PLC + CAR/PAC: 12,6 mies.		
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA		
Randomizacja		Tak		
Ukrycie kodu alokacji		Badanie opisane jako próba z randomizacją, randomizacja opisana jako stratyfikowana, zaznaczono, że użyto kodów randomizacji.		
Zaślepienie		Tak, podwójnie zaślepione		
Utrata z badania, n/N (%)		Bd dla populacji pMMR/MSI-H. Dyskontynuacja terapii w populacji ogólnej[a] (niezależnie od statusu MMR/MSS):		
		• DUR+OLA+CAR/PAC: 139/239 (58%)	• DUR+CAR/PAC: 161/238 (68%)	• PLC+CAR/PAC: 193/241 (80%)
Metodyka implementacji danych utraconych		bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		MedDRA (brak informacji o wersji)		
Testowana hipoteza wyjściowa		*Superiority*		
Metoda analizy wyników		Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: pacjentki, które otrzymały co najmniej 1 dawkę leczenia		
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Kolumbia, Estonie, Niemcy, Grecja, Hong Kong, Węgry, Indie, Izrael, Japonia, Litwa, Meksyk, Polska, Rosja, Singapur, Korea Południowa, Hiszpania)		

DUO-E (NCT04269200)	
Sponsor badania	AstraZeneca

Charakterystyka opracowana na podstawie charakterystyki badania będącego przedmiotem analizy klinicznej „IMFINZI (durwalumab) i LYNPARZA (olaparyb) w leczeniu dorosłych chorych na pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium " wykonanej do zlecenia AOTMiT nr 31/2025 [5]. a) W badaniu raportowano też 1 (0,4%) pacjentkę nowodiagnozowaną w stadium I w grupie DUR+OLA+CAR/PAC, oraz 1 (0,4%) pacjentkę nowodiagnozowaną w stadium II w grupie PLC+CAR/PAC.

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania RCT

Tabela 69.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania RUBY na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	RUBY
Projekt badania	
■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Dostarlimab
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	PFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PFS: HR: 0,28, 95% CI [0,16; 0,50], p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ■ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	W analizie dla pierwszorzędowego punktu końcowego uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Odsetek pacjentów utraconych z okresu obserwacji z przyczyn innych niż progresja, zgon lub toksyczność był niewielki.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	ND
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w sposób obiektywny, w oparciu o wyniki badań obrazowych (RECIST 1.1.) / zgon.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena punktu końcowego prowadzona była przez zaślepioną, niezależną komisję centralną (ICR, *independent central review*)	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	Nd	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Dane analizowane zgodnie z planem analizy przed odślepieniem danych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie ryzyko błędu		

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

Tabela 70.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania NRG-GY018 na podstawie Cochrane Handbook [21, 23]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	NRG-GY018

Projekt badania

- ■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: PEM + CAR/PAC | Komparator: PLC + CAR/PAC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu: PFS

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

PEM + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC, mediana [95% CI]:
13,1 [10,5; 18,8] vs 8,7 [8,4; 10,7]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku…?

- ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ■ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, centralna przy użyciu systemu IWRS, ze stratyfikacją wg statusu MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS), stanu sprawności ECOG (0, 1 oraz 2) i otrzymania poprzedniej chemioterapii adjuwantowej (tak lub nie) oraz utajniona (zaślepienie obejmowało: uczestników, badaczy, sponsorów, personel (z wyjątkiem personelu opisanego w protokole jako niezaślepieni badacze, którzy nie są lekarzami).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic między grupami.	**N**
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie. Zaślepienie obejmowało: uczestników, badaczy, sponsorów, personel (z wyjątkiem personelu opisanego w protokole jako niezaślepieni badacze, którzy nie są lekarzami).	**N**
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		**N**
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Dla analiz skuteczności zastosowano metodę ITT.	**T**
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie wskazano metody implementacji danych utracony. Analizę przeprowadzono dla wszystkich lub prawie wszystkich uczestników.	**PT**
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	**ND**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w sposób obiektywny, w oparciu o wyniki badań obrazowych (RECIST 1.1.) / zgon.	**N**
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	**N**
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena punktu końcowego przeprowadzana była przez zaślepionego badacza.	**N**
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	**ND**
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niska
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Dane analizowane zgodnie z planem analizy przed odślepieniem danych.	**T**
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	**PN**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	**PN**
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie ryzyko błędu		

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

Tabela 71.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DUO-E na podstawie Cochrane Handbook [15, 52]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Szczegóły badania

Referencja: DUO-E

Projekt badania

- ■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja: DUR + OLA + CAR/PAC Komparator: PLC + CAR/PAC

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu: PFS

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.: DUR + OLA + CAR/PAC vs PLC + CAR/PAC, mediana [95% CI]: 15,0 [12,4; 18,0] vs 9,7 [9,2; 10,1]

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ■ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Badanie opisane jako próba z randomizacją, randomizacja opisana jako stratyfikowana, zaznaczono że użyto kodów randomizacji.	**T**
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		**T**
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic między grupami.	**N**
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Nie, badanie zostało zaślepione (pacjenci, personel medyczny, zespół badawczy oraz osoby odpowiedzialne za analizę punktów końcowych).	**N**
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		**N**
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Dla analiz skuteczności zastosowano metodę ITT.	**T**
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		**Niskie**
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Nie wskazano metody implementacji danych utracony. Analizę przeprowadzono dla wszystkich lub prawie wszystkich uczestników.	**T**
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND	**ND**
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w sposób obiektywny, w oparciu o wyniki badań obrazowych (RECIST 1.1.) / zgon.	**N**
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	**N**
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Ocena punktu końcowego prowadzona była przez zaślepionego badacza oraz dodatkowo weryfikowana w ramach analiz wrażliwości przez niezależną komisję.	**N**
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	**ND**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?	Dane analizowane zgodnie z planem analizy przed odślepieniem danych.	**T**
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	**PN**
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	**PN**
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGOLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie ryzyko błędu		

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

E.2. Opracowania wtórne

Tabela 72.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9		P10	P11		P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR II
Bartoletti 2024 [25]	T	N	N	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	N	T	Krytycznie niska
Bogani 2024 [26]	T	T	T	C	N	N	N	T	N	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	T	Krytycznie niska
Gouveia 2025 [27]	T	T	T	C	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	Krytycznie niska
Huang 2024 [28]	T	T	T	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Niska
Kaya 2025 [29]	T	T	T	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	Krytycznie niska
Kim 2024 [30]	T	T	T	T	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	N	T	N	T	Krytycznie niska
Mirza 2025 [31]	T	T	T	T	T	T	C	T	T	BBN	N	BM	BBN	T	T	N	BM	T	Wysoka
Ren 2025 [32]	T	T	T	C	N	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	N	N	T	T	T	Krytycznie niska
Saad 2025 [33]	T	T	T	C	T	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Niska
She 2024 [34]	T	N	T	T	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Krytycznie niska
Tang 2025 [35]	T	N	T	C	N	T	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	Krytycznie niska
Villacampa 2025 [36]	T	T	N	C	N	N	N	C	T	BBN	N	T	BBN	N	N	N	N	T	Krytycznie niska
Zhu 2024 [37]	T	T	T	T	N	N	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Wysoka

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; szary – domeny krytyczne (ang. *critical domain*).

Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 73.
Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Przeżycie wolne od progresji (PFS; ang. *progression-free survival*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Czas od daty randomizacji do najwcześniejszej daty obrazowego potwierdzenia progresji choroby (PD) wg RECIST v.1.1. lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku PD wg RECIST v.1.1., cokolwiek nastąpi wcześniej.
	W literaturze w chorobach onkologicznych jako punkt odcięcia dla minimalnej różnicy istotnej klinicznie wskazuje się zmianę mediany PFS o 3-5 miesięcy. Nie zidentyfikowano punktu odcięcia specyficznego dla analizowanej populacji [43].	
Przeżycie wolne od ponownej progresji (PFS2; ang. *progression-free survival 2*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Czas od daty randomizacji do daty potwierdzenia progresji choroby, w trakcie stosowania kolejnej względem badanej interwencji, terapii przeciwnowotworowej lub czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny, cokolwiek nastąpi wcześniej.
Przeżycie całkowite (OS; ang. *overall survival*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Czas od randomizacji do daty śmierci z dowolnej przyczyny.
	W literaturze w chorobach onkologicznych jako punkt odcięcia dla minimalnej różnicy istotnej klinicznie wskazuje się zmianę mediany OS o 3-6 miesięcy. Nie zidentyfikowano punktu odcięcia specyficznego dla analizowanej populacji [43].	
Obiektywna odpowiedź (ORR; ang. *objective response rate*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Odsetek pacjentów, w przypadku których najlepsza ogólna odpowiedź (BOR) stanowiła odpowiedź całkowitą (CR), lub częściową (PR) zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1. w ocenie badacza.
Czas do odpowiedzi (DOR; ang. *duration of response*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Czas od pierwszego udokumentowania CR lub PR do czasu pierwszego udokumentowania zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 na podstawie oceny badacza lub zgonu z dowolnej przyczyny w przypadku braku PD zgodnie z RECIST v.1.1., cokolwiek nastąpi wcześniej.
Kontrola choroby (DCR; ang. *disease control rate*)	RUBY	Definiuje się jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli CR, PR lub SD jako BOR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie oceny badacza.
Progresja choroby (PD; ang. *progression of disease*)	RUBY	Zwiększenie o ≥20% sumy średnic ocenianych zmian chorobowych, gdzie punktem odniesienia była najmniejsza suma ocenianych zmian chorobowych raportowana w badaniu (w tym suma początkowa, jeśli była najmniejsza). Oprócz względnego wzrostu o 20% brano pod uwagę również bezwzględny wzrost o ≥5 mm. Pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian również oceniano jako wystąpienie PD. Ocenę obrazową zmian chorobowych (z wykorzystaniem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) w okresie leczenia wykonywano co 6 tygodni (±7 dni) od randomizacji do 25. tygodnia (cykl 8), a następnie co 9 tygodni (±7 dni) do 52. tygodnia. Kolejne badania obrazowe wykonywano co 12 tygodni (±7 dni) do czasu udokumentowania postępu choroby w badaniach obrazowych (w ocenie badacza zgodnie z RECIST v.1.1), a następnie przeprowadzano jedną dodatkową ocenę obrazową 4–6 tygodni później lub do czasu rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
	DUO-E	Wzrost sumy średnic zmian docelowych o co najmniej 20% w porównaniu z najmniejszą wcześniej odnotowaną sumą średnic (tzw. nadir). Jeśli wartość wyjściowa (baseline) jest najmniejsza w trakcie badania, stanowi punkt odniesienia. Oprócz względnego wzrostu o 20%, wymagany jest również bezwzględny wzrost o co najmniej 5 mm w stosunku do wartości nadir.
Całkowita odpowiedź (CR; ang. *complete response*)	RUBY DOE-E	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Ustąpienie wszystkich zmian. mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm.
Częściowa odpowiedź (PR; ang. *partial response*)	RUBY DUO-E	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o ≥30% w porównaniu z badaniem wyjściowym.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Stabilna choroba (SD; ang. *stable disease)*	RUBY DUO-E	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów CR, PR lub PD.
Jakość życia	RUBY	Raportowana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 (*Core Quality of Life Questionnaire*) i EORTC QLQ-EN24 (*Quality of Life Questionnaire Endometrial Cancer*). EORTC QLQ-C30 to 30-elementowa skala oceniająca jakość życia u pacjentów z nowotworami. Kwestionariusz uwzględnia 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, role, dot. emocji, funkcji poznawczych i społecznych), 3 skale dot. objawów (zmęczenie, nudności/wymioty i ból) i skalę do oceny ogólnego stanu zdrowia/jakości życia. Kwestionariusz zawiera również 6 pojedynczych pytań odnoszących się do doświadczanych objawów (duszność, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka i problemy finansowe). Na każde pytanie odpowiada się w zakresie 4-stopniowej skali od braku objawów / problemów do bardzo duże objawy / problemy. Skala oceny ogólnego statusu zdrowia jest 7-stopniowa, od 1 (bardzo słabe) do 7 (doskonałe). QLQ-EN24 to moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dotyczący raka endometrium. Dla QLQ-EN24 wyższy wynik oznacza zwiększenie nasilenia objawów.
		Minimalna istotna klinicznie zmiana (MCID) dla raka endometrium nie została określona. W raku jajnika MCID dla zmiany w obrębie grupy wynosi od 4 do 19 (dla poprawy) i -9 do -4 (dla pogorszenia), dla zmiany pomiędzy grupami 3-13 (dla poprawy) i -11 do -4 (dla pogorszenia). Ogólnie MCID dla większości skal wynosi od 4 do 10 pkt [53].
Bezpieczeństwo	RUBY	Parametry bezpieczeństwa oceniane obejmowały: AE powstałe podczas leczenia, kliniczne wyniki badań laboratoryjnych (w tym hematologię, skład chemiczny surowicy, analizę moczu, krzepnięcie i czynność tarczycy), parametry życiowe, wyniki badania fizykalnego ukierunkowane na objawy, wyniki ECOG stanu pacjenta, wyniki parametrów EKG i jednocześnie stosowane leki. Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE), klinicznych parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych i badania fizykalnego. Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały ocenione przez badacza pod kątem intensywności zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.03 (CTCAE v4.03).
	NRG-GY018	W badaniu zastosowano klasyfikację zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) w wersji 5.0, wykorzystywanymi w systemie raportowania zdarzeń niepożądanych CTEP-AERS (CTEP Adverse Event Reporting System).
Zdarzenie niepożądane (AE; ang. *adverse events*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Zdarzenie niepożądane to każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne u pacjenta, któremu podano produkt leczniczy, które niekoniecznie musi mieć związek przyczynowy z tym produktem. AE może zatem oznaczać dowolny niekorzystny i niezamierzony objaw (w tym nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych), objaw lub chorobę czasowo związaną ze stosowaniem badanego leczenia, niezależnie od tego, czy jest uważany za związany z badanym leczeniem. Działania niepożądane mogą obejmować wystąpienie nowej choroby i zaostrzenie istniejących wcześniej schorzeń. Zdarzenie niepożądane może obejmować niepożądany stan chorobowy występujący w dowolnym momencie po randomizacji i/lub przypisaniu leczenia, włączając okresy początkowe lub okresy wymywania, nawet jeśli nie podano żadnego badanego leku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Poważne zdarzenie niepożądane (SAE; ang. serious *adverse event*)	RUBY DUO-E NRG-GY018	Każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które przy dowolnej dawce: • Powoduje śmierć, • Zagraża życiu (tzn. zdarzenie, w wyniku którego w chwili zdarzenia podmiot był zagrożony śmiercią; nie odnosi się do zdarzenia, które hipotetycznie mogłoby spowodować śmierć, gdyby było poważniejsze), • Wymaga hospitalizacji szpitalnej lub przedłużenia istniejącej hospitalizacji, • Powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/niesprawność, • Jest wadą wrodzoną/wadą wrodzoną, • Jest ważnym wydarzeniem medycznym.
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE; ang. *treatment-emergent adverse event*)	RUBY	Każde zdarzenie, które nie występowało przed rozpoczęciem leczenia badanym lub jakiekolwiek zdarzenie już obecne, którego intensywność lub częstotliwość pogarsza się po ekspozycji na badany lek.

W pozostałych przypadkach nie przedstawiono definicji ocenianych punktów końcowych. Przedstawiono punkty odcięcia określające minimalną różnicę istotną klinicznie, specyficzne dla analizowanej populacji lub – w przypadku ich braku – dla populacji możliwie najbardziej zbliżonej, raportowane w literaturze; w pozostałych przypadkach takich danych nie zidentyfikowano.

Aneks G. Badania wykluczone z analizy

Tabela 74.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie w kierunku DOS

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
1.	**Hussain 2022**	Populacja	Populacja niespełniająca kryteriów włączenia (rak jelita grubego)	*Dostarlimab: A breakthrough in the field of oncology.Ann Med Surg (Lond). 2022 Jul 5;80:104046. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104046. eCollection 2022 Aug.*
2.	**Kok 2022**	Populacja	Populacja niespełniająca kryteriów włączenia (II lub późniejsza linia leczenia)	*The impact of single agent PD-1 or PD-L1 inhibition on advanced endometrial cancers: meta-analysisESMO Open. 2022;7:*
3.	**Valabrega 2024**	Populacja	Populacja niezgodna z analizowaną	*Patient-reported outcomes in the subpopulation of patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy compared with chemotherapy alone in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2024-005484. International Journal of Gynecological Cancer. 2025 Jan 6:ijgc-2024-005484*
4.	**Mirza MR 2024**	Populacja	Populacja niezgodna z analizowaną	*Post hoc analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) by mechanism of mismatch repair (MMR) protein loss in patients with endometrial cancer (EC) treated with dostarlimab plus chemotherapy in the RUBY trial. Journal of clinical oncology. 2024;42(16):5606*
5.	**Shehaj 2024**	Populacja	Pacjentki onkologiczne przyjmujące immunoterapię ogółem, w tym z rakiem endometrium; brak informacji na temat linii leczenia i stosowanego schematu	*Occurrence and Management of Immunotherapy-Associated Adverse Events in Patients with Gynecological Cancers. Cancers. 2024;16(7):1371*
6.	**EUCTR2021-002124-21-ES 2022**	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	*Randomized phase III trial in MMR deficient endometrial cancer patients comparing chemotherapy alone versus Dostarlimab in first line advanced/metastatic setting: DOMENICA STUDY. 2023;41(16_suppl):TPS5630-TPS5630*
7.	**Gomez-Raposo 2021**	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego, DOS w monoterapii	*Immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2021;161:103306.*
8.	**Hill 2023**	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	*Mismatch repair deficiency, next-generation sequencing-based microsatellite instability, and tumor mutational burden as predictive biomarkers for immune checkpoint inhibitor effectiveness in frontline treatment of advanced stage endometrial cancer.Int J Gynecol Cancer. 2023 Apr 3;33(4):504-513. doi: 10.1136/ijgc-2022-004026.*
9.	**Ingles Russo Garces 2023**	Interwencja	Niezgodna interwencja; brak DOS	*26P Demographics and survival outcomes in patients (pts) with advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC) in the English real-world (RW) setting ESMO open. 2023(1):100797.*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
10.	**Maiorano 2022**	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego, DOS w monoterapii	*How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review.Front Oncol. 2022 Apr 14;12:844801. doi: 10.3389/fonc.2022.844801. eCollection 2022.*
11.	**NCT05201547 2022**	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	*Endometrial Cancer Patientes MMR Deficient Comparing Chimiotherapy vs Dostarlimab in First Line. https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547. (Dostęp: 18.03.2025).*
12.	**Peng 2022**	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego	*Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022 Sep;101(9):941-951. doi: 10.1111/aogs.14412. Epub 2022 Jun 25.*
13.	**Sanchez 2023**	Interwencja	Niezgodna interwencja; DOS w monoterapii	*Dostarlimab in the treatment of recurrent endometrial cancer: real life experience Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2023;29:5-6*
14.	**Yusof 2022**	Interwencja	Analiza łączna dla terapeutyków PD-1/PD-1L (abstrakt konferencyjny dla przeglądu z meta-analizą)	*The efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapy in endometrial cancer: a meta-analysis BMC Proceedings. 2022;16(7):7*
15.	**Dai 2022**	Interwencja	Nie przedstawiono wyników dla ocenianego schematu terapeutycznego, DOS w monoterapii	*PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review Cancer Investigation. 2022;40:293-309*
16.	**Mirza MR 2024**	Interwencja	Schemat leczenia zastosowany w badaniu niezgodny z analizowanym	*38MO Progression-free survival (PFS) in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the overall and mismatch repair proficient (MMR/MSS) populations and in histological and molecular subgroups: results from part 2 of the RUBY trial. http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103538. ESMO open. 2024;9(suppl_5):1-8.*
17.	**Mirza M 2024**	Interwencja	Schemat leczenia zastosowany w badaniu niezgodny z analizowanym	*Dostarlimab plus chemotherapy followed by dostarlimab plus niraparib maintenance therapy among patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial. http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.016. Gynecologic oncology. 2024;190:S6*
18.	**Zhang 2024**	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badanym schemacie leczenia	*Real-world first-line treatment patterns and outcomes in recurrent/advanced endometrial cancer patients in Europe. Future Oncology. 2024;20:2637-2645*
19.	**Huepenbecker 2024**	Interwencja	Interwencja niezgodna z ocenianą (2 linia leczenia)	*Real-world use of immune checkpoint inhibitors in advanced or recurrent endometrial cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2024;34:1719-1728*
20.	**Gabrail 2019**	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	*IOLite: Multipart, phase 1b, dose-finding study of the PD-1 inhibitor dostarlimab in combination with the PARP inhibitor niraparib ± bevacizumab (bev), or with platinum-based chemotherapy ± bev for advanced cancer Journal of Clinical Oncology. 2019;37:2560-2560*
21.	**Yap 2022**	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	*IOLite: Phase 1b trial of doublet/triplet combinations of dostarlimab with niraparib, carboplatin-paclitaxel, with or without bevacizumab in patients with advanced cancer Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10(3):e003924.*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
22.	**Rulli 2025**	Komparator	Niezgodny komparator. MAIC uwzględniający wyniki 3 badań RCT dla atezolizumabu, dostarlimabu i pembrolizumabu	*Matching-Adjusted Indirect Comparison Of Immunotherapy Versus Placebo In Combination With Carboplatin And Paclitaxel In Women With Advanced/Recurrent Endometrial Carcinoma. NA. International Journal of Gynecological Cancer. 2025;35(1):100688.*
23.	**EUCTR2019-001576-11-FI 2019**	Punkty końcowe	Raport EUCTR dla RUBY. Brak wyników	*A study to determine whether the addition of Dostarlimab (TSR-042) delays recurrence of advanced endometrial cancerhttps://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2019-001576-11-FI. (Dostęp: 18.03.2025)*
24.	**Hanker 2020**	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	*ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-RUBY: a phase 3, randomized, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)Oncology research and treatment. 2020;43:122*
25.	**Mirza 2020**	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	*ENGOT-EN6/NSGO-RUBY: a phase III, randomized, doubleblind, multicenter study of dostarlimab + carboplatinpaclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)Journal of clinical oncology. 2020;38:TPS6107-TPS6107*
26.	**Mirza 2020**	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	*ENGOT-EN6/GOG-3031/nsgo-ruby: a phase 3, randomised, double-blind, multicenter study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel versus placebo + carboplatin-paclitaxel in recurrent or primary advanced endometrial cancer (EC)International journal of gynaecological cancer. 2020;30:A112*
27.	**Mirza 2021**	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny dla badania RUBY, brak dodatkowych punktów końcowych	*820TiP ENGOT-EN6/GOG-3031/NSGO-CTU-RUBY part 2: a phase III, randomized, double-blind, study of dostarlimab + carboplatin-paclitaxel followed by dostarlimab + niraparib versus placebo (PBO) + carboplatin-paclitaxel followed by PBO in recurrent or advanced endometrial cancer (EC)Annals of oncology. 2021;32:S770-S771.*
28.	**Mirza 2023**	Punkty końcowe	Abstrakt do publikacji głównej, brak dodatkowych punktów końcowych	*VP2-2023: dostarlimab+chemotherapy for the treatment of primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): a placebo (PBO)-controlled randomised phase III trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY)Annals of oncology. 2023;34:500-501.*
29.	**Mirza MR 2023**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania (Mirza 2023a)	*Patient-reported Outcomes in Patients With Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer Who Received Dostarlimab Plus Carboplatin-Paclitaxel vs Carboplatin-Paclitaxel in the ENGOT-EN6/GOG3031/RUBY Trial...Academy of Oncology Nurse & Patient Navigators (AONN+) 14th Annual Navigation & Survivorship Conference, November 15â€"19, 2023, San Antonio, Texas. Journal of oncology navigation & survivorship. 2023;14:361-361*
30,	**Powell MA 2024**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*37MO Dostarlimab plus chemotherapy in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the RUBY trial: overall survival (OS) by MMR status and molecular subgroups. http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103537. ESMO open. 2024;9(5):103537.*
31.	**Mathews C 2024**	Punkty końcowe	Analiza post-hoc badania włączonego, opisująca relację między wpływ odpowiedzi badacza na OS pacjentów.	*Impact of investigator-assessed response on overall survival (OS) in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY trial. http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.796. Annals of oncology. 2024;35:S558-S559*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
32.	**Lokich E 2024**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*Time course of adverse events in primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in the ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/ RUBY trial. NA. Journal of clinical oncology. 2024;42:5607-5607*
33.	**Powell M 2024**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonej publikacji pełnotekstwowej (ID107).	*Overall survival among patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab plus chemotherapy in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY Trial. http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2024.07.014. Gynecologic oncology. 2024;190:S4-S5*
34.	**Chase D 2023**	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	*QUALITY-ADJUSTED TIME WITHOUT SYMPTOMS of DISEASE or TOXICITY in PATIENTS with PRIMARY ADVANCED or RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER TREATED with DOSTARLIMAB PLUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL VERSUS CARBOPLATIN-PACLITAXEL in the ENGOT-EN6/GOG-3031/RUBY TRIAL. http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2023-ESGO.13. International journal of gynecological cancer. 2023;33:A66-A67*
35.	**Auranen A 2023**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*SAFETY of DOSTARLIMAB in COMBINATION with CHEMOTHERAPY in PATIENTS with PRIMARY ADVANCED or RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER in A PHASE 3, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL (ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY). http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2023-ESGO.16. International journal of gynecological cancer. 2023;33:A23*
36.	**Mirza 2024**	Punkty końcowe	Analiza post-hoc wyników dla przeżycia całkowitego u pacjentów po progresji w badaniu RUBY	*Post-progression survival outcomes in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the ENGOT-EN6-NSGO/GOG-3031/RUBY trial who received follow-up immunotherapy. NA. Annals of Oncology. 2024;35:S556*
37.	**Mirza 2025**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*A Plain Language Summary of "Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer".. http://dx.doi.org/10.2217/fon-2023-0940. Future Oncol. 2025 Jan;21(2):151-168.*
38.	**Kuchimanchi 2024**	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	*Population pharmacokinetics and exposure-response relationships of dostarlimab in primary advanced or recurrent endometrial cancer in part 1 of RUBY.. http://dx.doi.org/10.1111/bcp.16325. Br J Clin Pharmacol. 2024 Nov 8*
39.	**Gold 2024**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania (analiza w podgrupach wiekowych)	*EFFICACY AND SAFETY OF DOSTARLIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER BY AGE CATEGORY IN PART 1 OF THE RUBY TRIAL. NA. International Journal of Gynaecological Cancer. 2024;34:A15-A16*
40.	**Cloven 2024**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*IMPACT OF INVESTIGATOR-ASSESSED RESPONSE TO DOSTARLIMAB ON QUALITY OF LIFE IN THE RUBY TRIAL OF PRIMARY ADVANCED OR RECURRENT ENDOMETRIAL CANCER (PA/REC). NA. International Journal of Gynaecological Cancer. 2024;34:A14-A15*
41.	**Lokich 2025**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*Time Course Of Adverse Events In Primary Advanced Or Recurrent Endometrial Cancer Treated With Dostarlimab Plus Chemotherapy In The ENGOT-EN-6-NSGO/GOG-3031/RUBY Trial. NA. International Journal of Gynecological Cancer. 2025;35:5607.*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
42.	**Juhasz-Boss 2025**	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	*Real-World Data On Systemic Treatment And Biomarker Testing In Patients With Advanced Or Metastatic Endometrial Cancer: Results From The German Registry Platform SMARAGD. NA. International Journal of Gynecological Cancer. 2025;35(2):100692.*
43.	**Banerjee 2025**	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	*Real-World Demographics And Survival Outcomes Of Patients In England With Advanced Or Recurrent Endometrial Cancer By Mismatch Repair Status. NA. International Journal of Gynaecological Cancer. 2025;35:*
44.	**Sharma 2025**	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do włączonego badania	*Patient-Reported Outcomes In Patients With Primary Advanced Or Recurrent Endometrial Cancer Treated With Chemotherapy Plus Dostarlimab Or Placebo In The ENGOT-EN6-NSGO/GOG3031/RUBY Trial Over 3 Years Of Follow-Up. NA. International Journal of Gynecological Cancer. 2025;35(2):100243*
45.	**Ali 2022**	Metodyka	Praca poglądowa. Komentarz	*Jemperli (Dostarlimab-gxly): An unprecedented cancer trial Annals of Medicine and Surgery. 2022;79:104047.*
46.	**Babar 2023**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Promise of dostarlimab in cancer therapy: Advancements and cross-talk considerations. Drug Discov Today. 2023 Jun;28(6):103577. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103577.*
47.	**Bruce 2022**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*The Use of Targeted Agents in the Treatment of Gynaecologic Cancers Current Treatment Options in Oncology. 2022;23:15-28*
48.	**Cicala 2023**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	*Dostarlimab: From preclinical investigation to drug approval and future directions. Hum Vaccin Immunother. 2023 Dec 31;19(1):2178220. doi: 10.1080/21645515.2023.2178220.*
49.	**Costa 2022**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne, nie opisano metodologii przeglądu	*Dostarlimab: A Review. Biomolecules. 2022 Jul 26;12(8):1031. doi: 10.3390/biom12081031.*
50.	**Eskander 2021**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne, nie opisano metodologii przeglądu	*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;16(13):17588359211001199.*
51.	**Fontenot 2023**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	*The current status of immunotherapy in the treatment of primary advanced and recurrent endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2023 Feb 1;35(1):34-42. doi: 10.1097/GCO.0000000000000839.*
52.	**Green 2020**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	*A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Mar;40:1-7. doi: 10.1200/EDBK_280503.*
53.	**How 2020**	Metodyka	Podręcznik, brak informacji o metodologii	*Immuno-oncology for Gynecologic MalignanciesAdvances in Experimental Medicine and Biology. 2020;1244:149-182*
54.	**Kasherman 2021**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Dostarlimab in the treatment of recurrent or primary advanced endometrial cancer. Future Oncol. 2021 Mar;17(8):877-892. doi: 10.2217/fon-2020-0655.*
55.	**Katic 2023**	Metodyka	Praca poglądowa	*NEWS IN MOLECULAR DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER Libri Oncologici. 2023;51:36-38*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
56.	**Lima 2021**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	*Immunotherapy and Systemic Therapy in Metastatic/Recurrent Endometrial and Cervical Cancers Clinical Oncology. 2021;33:608-615*
57.	**Oaknin 2022**	Metodyka	Wytyczne praktyki klinicznej	*Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33:860-877*
58.	**Patel 2022**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*The New Era Drug: Dostarlimab Having Effective Clinical Trial & Combination Clinical Therapies NeuroQuantology. 2022;20:86-96*
59.	**Singh 2022**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne; nie opisano metodologii przeglądu	*Dostarlimab as a Miracle Drug: Rising Hope against Cancer Treatment. Biosensors (Basel). 2022 Aug 8;12(8):617. doi: 10.3390/bios12080617.*
60.	**Makker 2019**	Metodyka	Wywiad z ekspertem	*Breaking new ground in the treatment of advanced endometrial cancer ONCOLOGY (United States). 2019;33:239-242*
61.	**Shen 2022**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Generation, secretion and degradation of cancer immunotherapy target PD-L1Cellular and Molecular Life Sciences. 2022;79(8):413.*
62.	**Alberti-Valls 2024**	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne (przegląd opracowany na zasadach recenzji narracyjnej)	*Advances in Immunotherapy for Endometrial Cancer: Insights into MMR Status and Tumor Microenvironment.. http://dx.doi.org/10.3390/cancers16233918. Cancers (Basel). 2024 Nov 22;16(23):3918. doi: 10.3390/cancers16233918.*
63.	**Stewart 2024**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Dostarlimab for the Treatment of Endometrial Cancer: A Review. NA. touch REVIEWS in Oncology and Hematology. 2024;20:9-11*
64.	**Baker-Rand 2024**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Recent Advances in Endometrial Cancer Prevention, Early Diagnosis and Treatment. NA. Cancers. 2024;16(5):1028*
65.	**Yadav 2024**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Dostarlimab: Review on success story and clinical trials.. http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104374. Crit Rev Oncol Hematol. 2024 Jun;198:104374.*
66.	**Nierengarten 2024**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Significant overall survival benefit with dostarlimab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer.. http://dx.doi.org/10.1002/cncr.35372. Cancer. 2024 Jul 1;130(13):2245.*
67.	**Martinez-Cannon 2024**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cervical and endometrial cancer.. http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2023.120. Cancer Drug Resist. 2024 Jun 11;7:23.*
68.	**Farzeen 2024**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Dostarlimab: A promising new PD-1 inhibitor for cancer immunotherapy.. http://dx.doi.org/10.1177/10781552241265058. J Oncol Pharm Pract. 2024 Dec;30(8):1411-1431.*
69.	**Jo 2025**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Treatment strategies for advanced and recurrent endometrial cancer using immune checkpoint inhibitors.. http://dx.doi.org/10.1007/s10147-024-02689-8. Int J Clin Oncol. 2025 Feb;30(2):229-240.*
70.	**Bujnak 2025**	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	*Clinical Use of Dostarlimab in Advanced Stage and Recurrent Endometrial Cancer: Patient Selection and Perspectives.. http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S341469. Cancer Manag Res. 2025 Jan 25;17:161-170.*

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	*Referencja*
71.	**Mirza MR 2023**	Duplikat	Duplikat publikacji uprzednio włączonej do analizy (Mirza 2023a)	*Patient-reported outcomes (PROs) in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) for patients (pts) treated with dostarlimab plus carboplatin/paclitaxel (CAR/PAC) as compared to CAR/PAC in the ENGOT-EN6/GOG3031/RUBY trial. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5504. Journal of clinical oncology. 2023;41:5504*
72.	**Powell MA 2023**	Duplikat	Duplikat publikacji włączonej do analizy (abstrakt konferencyjny, Powell 2024, analiza dla populacji ogólnej)	*Dostarlimab for primary advanced or recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): outcomes by blinded independent central review (BICR) of the RUBY trial (ENGOT-EN6-NSGO/GOG- 3031/RUBY). http://dx.doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.5503. Journal of clinical oncology. 2023;41:5503*
73.	**Mirza 2023**	Duplikat	Duplikat z ID 11 (Mirza 2023)	*Patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) with primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) treated with dostarlimab (D) plus carboplatin/ paclitaxel (CAR/PAC) compared with CAR/PAC in the ENGOT-EN6/GOG3031/RUBY trial.. NA. JCO Oncology Practice. 2023;19:332*
74.	**NA 2023**	Duplikat	Duplikat	*Dostarlimab (Jemperli) for endometrial cancer. Med Lett Dru gs Ther. 2023 Apr 3;65(1673):e64-e65. doi: 10.58347/tml.2023.1673h.*
75.	**Sirak I. 2024**	Język	Artykuł opublikowany w języku czeskim	*Dostarlimab in the 1st line treatment of metastatic and recurrent endometrial cancer. NA. Onkologie (Czech Republic). 2024;18:59-62*
76.	**Krause 2024**	Język	Artykuł opublikowany w języku niemieckim	*Dostarlimab with significant additional benefit in recurrent endometrial cancer. NA. Krankenhauspharmazie. 2024;45:367*
77.	**Raynaud 2024**	Język	Artykuł opublikowany w języku hiszpańskim	*Dostarlimab plus chemotherapy for primary advanced or recurrent endometrial cancer].. http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2024.01.007. Bull Cancer. 2024 May;111(5):433-434*
78.	**Haddley 2019**	-	Brak dostępu	*Anti-PD-1 monoclonal antibody Treatment of advanced solid tumors Drugs of the Future. 2019;44:527-534*
79.	**Mutlu 2022**	-	Brak dostępu	*Immune checkpoint inhibitors for recurrent endometrial cancer Expert Review of Anticancer Therapy. 2022;22:249-258*
80.	**NA 2023**	-	Brak dostępu	*Dostarlimab (Jemperli) for Endometrial Cancer Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 2023;2023:64-65*
81.	**Rubio-Perez 2021**	-	Brak dostępu	*Dostarlimab for the treatment of endometrium cancer and other solid tumors.Drugs Today (Barc). 2021 Mar;57(3):187-197. doi: 10.1358/dot.2021.57.3.3233363.*
82.	**Francoeur 2024**	-	Brak dostępu	*Treatment options in the advanced and recurrent setting for endometrial cancer: an update. NA. Expert Review of Anticancer Therapy. 2024;24:731-744*

Tabela 75.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla DUR + OLA + CAR/PAC

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
1.	Blank 2024	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Abstrakt do włączonej publ. pełnotekstowej.	*Durvalumab + carboplatin/paclitaxel (CAR/PAC) followed by durvalumab and olaparib as a first-line treatment for endometrial cancer (EC): Progression-free survival (PFS) by clinical factors in DUO-E. Annals of Oncology. 2024;35:S557*
2.	Nishio 2025	Punkty końcowe.	Analiza dla subpopulacji japońskiej, brak dodatkowych punktów końcowych.	*Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer: Japan subset from the phase III DUO-E trial. J Gynecol Oncol. 2025 Jul;36(4):e118.*
3.	Van Nieuwenhuysen 2025	Punkty końcowe.	Abstrakt konferencyjny bez dodatkowych wyników. Brak dostępu do materiałów konferencyjnych.	*Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed By Durvalumab Plus Olaparib As First-Line Treatment For Endometrial Cancer: Patient-Reported Outcomes In The DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Intent-To-Treat And Mismatch Repair Proficient Populations. International Journal of Gynecological Cancer. 2025;35:*
4.	Van Nieuwenhuysen 2025	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Abstrakt do włączonej publ. pełnotekstowej.	*45P Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with/without olaparib as first-line treatment for endometrial cancer: Progression-free survival and safety by age above/below 70 years and with/without clinical obesity in the DUO-E trial. ESMO Open. 2025;10:*
5.	Westin 2024	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Abstrakt do włączonej publ. pełnotekstowej.	*Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab and olaparib as a firstline treatment for newly diagnosed advanced or recurrent endometrial cancer: results from the phase iii DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 TRIAL. International Journal of Gynecological Cancer. 2024;34:A24-A25*
6.	Westin 2025	Punkty końcowe.	Abstrakt konferencyjny bez dodatkowych wyników. Brak dostępu do materiałów konferencyjnych.	*Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed By Durvalumab With/Without Olaparib In Endometrial Cancer: Exploratory Analyses Of Histology, Biomarker Heterogeneity And Efficacy In The DUO-E Mismatch Repair Proficient Subpopulation. International Journal of Gynecological Cancer. 2025;35:*
7.	Westin 2024	Duplikat.	Duplikat.	*Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by durvalumab with/without olaparib in endometrial cancer: exploratory analyses of biomarker/ histological heterogeneity and efficacy in the duo-e mismatch repair proficient subpopulation. International Journal of Gynecological Cancer. 2024;34:A4-A5*
8.	Zhu 2024	Metodyka.	Niezgodna metodyka badania. Meta-analiza sieciowa.	*Immune checkpoint inhibitor combinations for patients with advanced endometrial cancer: a network meta-analysis and cost-utility analysis. International Journal of Gynecological Cancer. 2024;34:1570-1579*

Tabela 76.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla PEM + CAR/PAC

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
1.	**Eskander 2025**	Duplikat.	Pozycja uwzględniona w pierwotnym przeszukaniu.	*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;31:1539-1546*
2.	**Grassi 2025**	Język.	Język francuski.	*Pembrolizumab or dostarlimab in association to chemotherapy in advanced endometrial cancer. Bulletin du Cancer. 2025;112:688-690*
3.	**Lorenz 2025**	Język.	Język niemiecki.	*Chemotherapy plus pembrolizumab for high-risk endometrial cancer. Tumor Diagnostik und Therapie. 2025;46:226 and 228*

Aneks H. Badania kliniczne w toku

Tabela 77.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / komparator	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT06317311 / A Study of Dostarlimab in Combination With Carboplatin-paclitaxel in Japanese Participants With Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer (RUBY-J)	RCT (rekrutacja)	Dorośli pacjenci z Japonii z pierwotnie zaawansowanym lub nawracającym rakiem endometrium	41	DOS + CAR/PAC / brak	07.05.2024 / 31.08.2027 (GlaxoSmithKline)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
Nie odnaleziono dodatkowych badań					
Data ostatniego przeszukania: 24.10.2025 r.					

Aneks I. Formularze stosowane w analizie

I.1. Kwestionariusze wykorzystywane w badaniach włączonych do analizy

Tabela 78.
Kwestionariusz QLQ-C30 [54]

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

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

Tabela 79.
Kwestionariusz QLQ-EN24 [55]

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

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

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

Tabela 80.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

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

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

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

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

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

Tabela 81.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? **„Tak" jeśli:** □ Populacja □ Interwencja □ Komparator □ Punkty końcowe **Opcjonalnie (rekomendowane)** □ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*)	□ Tak □ Nie

Pytanie	Odpowiedź
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? **„Częściowo tak" jeśli:** W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: □ pytanie / pytania badawcze □ strategię wyszukiwania □ kryteria włączenia/wykluczenia □ ocenę ryzyka błędu systematycznego **„Tak" jeśli:** Spełniono wszystkie kryteria…, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: Spełnienie wszystkich kryteriów dla „częściowego tak", a dodatkowo w przeglądzie powinna znaleźć się informacja, iż protokół przeglądu został zarejestrowany i powinien on zawierać: □ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) *oraz* □ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności □ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? **Dla odpowiedzi „tak" przegląd musi spełniać JEDNO z poniższych:** □ *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań RCT □ LUB *Uzasadnienie* włączenia jedynie badań NRSI □ LUB *Uzasadnienie* włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	□ Tak □ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury? **„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) □ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania □ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) **„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):** □ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań □ Przeszukano rejestry badań klinicznych □ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny □ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne) □ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 miesięcy przed publikacją przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu □ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	□ Tak □ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? **„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):** □ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań □ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	□ Tak □ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? **„Częściowo tak" jeśli:** □ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu **„Tak" jeśli dodatkowo:** □ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	□ Tak □ Częściowo tak □ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	□ Tak □ Częściowo tak

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

Pytanie	Odpowiedź
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB □ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników □ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? **„Tak" jeśli:** □ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	□ Tak □ Nie □ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. **Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?** **„Tak" jeśli:** □ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów □ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	□ Tak □ Nie

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

I.4. Formularze do ekstrakcji

Tabela 82.
Formularz ekstrakcji punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		
			HR/RR [95%CI]	RD/NNH [95%CI]	p

Tabela 83.
Formularz ekstrakcji wyników porównania pośredniego

Punkt końcowy	Miara efektu	Interwencja vs komparator