

## ANALIZA KLINICZNA



**DOSTARLIMAB (JEMPERLI®) W LECZENIU DOROSŁYCH  
PACJENTEK Z NAWROTOWYM LUB ZAAWANSOWANYM RAKIEM  
ENDOMETRIUM Z DMMR/MSI-H, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI  
W TRAKCIE LUB PO ZAKOŃCZENIU WCZEŚNIEJSZEGO  
SCHEMATU LECZENIA ZAWIERAJĄCEGO PLATYNĘ**

Wersja 2.0



## HTA Consulting

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

Projekt zakończono: 05.08.2022 r.

W dniu 10 marca 2023 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Audyt podstawowy: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### Nazwa firmy

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

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>9</b>
<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>13</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	13
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>15</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	17
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	17
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	18
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych .....	18
2.5.1. Badania pierwotne .....	18
2.5.2. Opracowania wtórne .....	20
2.6. Ekstrakcja danych .....	20
2.7. Analiza statystyczna .....	20
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH</b> .....	<b>22</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	22
<b>4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY</b> .....	<b>28</b>
4.1. Charakterystyka badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu – GARNET.....	28
4.2. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BSC.....	30
4.3. Ocena możliwości porównania dostarlimabu z BSC.....	33
<b>5. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ</b> .....	<b>34</b>
5.1. Skuteczność kliniczna dostarlimabu .....	34
5.1.1. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie.....	34
5.1.2. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite .....	35
5.1.3. Analiza w podgrupach.....	37
5.1.4. Jakość życia.....	41
5.2. Profil bezpieczeństwa dostarlimabu .....	46
5.3. Wyniki porównania dostarlimabu z BSC.....	50
5.3.1. Skuteczność.....	50
5.3.2. Bezpieczeństwo .....	53

---

5.4.	Analiza uzupełniająca.....	57
5.4.1.	UK RWE.....	57
5.4.2.	Wyniki analizy Coleman 2022.....	66
5.4.3.	Porównanie pośrednie dostarlimabu vs DOX.....	68
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE.....</b>	<b>78</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>82</b>
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE .....</b>	<b>86</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>87</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS WYKRESÓW .....</b>	<b>93</b>
<b>15.</b>	<b>SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>94</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA .....</b>	<b>95</b>
A.1.	Strategia wyszukiwania badań .....	95
A.1.1.	Przeszukanie dla dostarlimabu .....	95
A.1.2.	Przeszukanie dla BSC .....	96
A.2.	Dodatkowe źródła danych .....	100
A.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	100
A.3.1.	Przeszukanie dla dostarlimabu .....	100
A.3.2.	Przeszukanie dla BSC .....	103
<b>ANEKS B.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY (CRITICAL APPRAISAL).....</b>	<b>113</b>
B.1.	Badanie GARNET .....	113
B.2.	Badania dla BSC .....	117
<b>ANEKS C.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE UZUPEŁNIAJĄCEJ .....</b>	<b>138</b>
<b>ANEKS D.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ .....</b>	<b>143</b>
<b>ANEKS E.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI OPUBLIKOWANYCH WYNIKÓW PORÓWNAŃ POŚREDNICH DOSTARLIMABU Z BSC Z ZASTOSOWANIEM METOD DOPASOWANIA POPULACJI .....</b>	<b>155</b>
<b>ANEKS F.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH .....</b>	<b>159</b>
<b>ANEKS G.</b>	<b>WYNIKI BADAŃ DLA KOMPparatorÓW.....</b>	<b>160</b>
G.1.	Badania dla BSC .....	160

---

---

<b>ANEKS H.</b>	<b>DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH .....</b>	<b>165</b>
<b>ANEKS I.</b>	<b>BADANIA KLINICZNE W TOKU .....</b>	<b>169</b>
<b>ANEKS J.</b>	<b>FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 170</b>	
J.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	170
J.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) .....	171
J.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych .....	175
J.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	175
J.4.1.	Formularz AMSTAR II .....	175
J.4.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II .....	178
<b>ANEKS K.</b>	<b>FORMULARZ DO OCENY ZNACZENIA I WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ PREZENTUJĄCYCH WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO INTERWENCJI .....</b>	<b>180</b>
<b>ANEKS L.</b>	<b>FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA .....</b>	<b>184</b>
L.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	184
L.2.	Formularz do ekstrakcji danych z badań .....	186

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALP</b>	Fosfataza zasadowa
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ASCO</b>	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AUC</b>	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ( <i>area under the plasma concentration-time curve</i> )
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia standardowa ( <i>Best Standard of Care</i> )
<b>CAR</b>	Karboplatyna ( <i>Carboplatin</i> )
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete response</i> )
<b>CTH</b>	Chemioterapia
<b>dMMR</b>	Upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów ( <i>Deficient mismatch repair</i> )
<b>DCR</b>	Wskaźnik kontroli choroby ( <i>Disease control rate</i> )
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi ( <i>Duration of response</i> )
<b>DOX</b>	Doksorubicyna ( <i>Doxorubicin</i> )
<b>ECOG</b>	Skala sprawności opracowana przez grupę ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )

<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC QLQ-C30</b>	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka do oceny jakości życia ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>The European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FIGO</b>	Międzynarodowa Federacja Położników i Ginekologów ( <i>fr. Federation Internationale de Gynecologic et d'Obstetrique</i> )
<b>HTH</b>	Hormonoterapia
<b>IFO</b>	Ifosfamid ( <i>Ifosfamide</i> )
<b>IPTW</b>	Odwrotne prawdopodobieństwo ważenia leczenia ( <i>Inverse Probability of Treatment Weighting</i> )
<b>IV</b>	Podanie dożylne
<b>LVEF</b>	Fracja wyrzutowa lewej komory ( <i>Left ventricular ejection fraction</i> )
<b>MAIC</b>	Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji ( <i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i> )
<b>MCID</b>	Minimalna istotna klinicznie zmiana ( <i>Minimally Clinical Important Difference</i> )
<b>MMR</b>	Naprawa nieprawidłowo sparowanych nukleotydów ( <i>Mismatch repair</i> )
<b>MSI-H</b>	Wysoka niestabilność mikrosatelitarna ( <i>Microsatellite instability-high</i> )
<b>ORR</b>	Odsetek obiektywnych/ogólnych odpowiedzi na leczenie ( <i>Objective/overall response rate</i> )
<b>OI</b>	Okres interwencji
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall survival</i> )
<b>PAC</b>	Paklitaksel ( <i>Paclitaxel</i> )

<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-free survival</i> )
<b>PK</b>	Punkt końcowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PLD</b>	Pegylowana liposomalna doksorubicyna ( <i>Pegylated Liposomal Doxorubicin</i> )
<b>p.o.</b>	Podanie doustne
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
<b>RTH</b>	Radioterapia
<b>RWD</b>	Badanie rzeczywistej praktyki klinicznej ( <i>Real World Data</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>SGO</b>	Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej ( <i>Society of Gynecologic Oncology</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ( <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> )
<b>TRAE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ( <i>Treatment Related Adverse Event</i> )
<b>ULN</b>	Górna granica normy ( <i>Upper Limit of Normal</i> )



# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem dostarlimabu (DOS, produkt leczniczy Jemperli®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

## ■ 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 w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa monoterapii dostarlimabem względem najlepszej terapii standardowej (BSC) określonej analizie problemu decyzyjnego.

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

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 3292 pozycje, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 21 pozycje bibliograficznych<sup>1</sup>, w tym 1 badanie jednoramienne dla dostarlimabu (GARNET) oraz 9 badań dla BSC (obejmującej standardową chemioterapię, CTH). Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Uwzględniono natomiast 5 przeglądów systematycznych. Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej, w drodze wyjątku z uwagi na dużą wartość dowodową (prezentacja wyników porównania pośredniego dostarlimabu z BSC) przedstawiono wyniki trzech kolejnych opracowań, które nie spełniają pierwotnych kryteriów włączenia do analizy.

Badanie GARNET to nierandomizowane, wielośrodkowe, otwarte, badanie fazy I (w toku) oceniające dostarlimab w monoterapii. Najbardziej aktualne dane dotyczące skuteczności pochodzą z trzeciej analizy śródkresowej dla daty odcięcia 1 listopada 2021 r., uwzględniającej 153 pacjentki (143 do oceny skuteczności)

---

<sup>1</sup> W wyniku dodatkowego przeszukania aktualizacyjnego przeprowadzonego po dacie złożenia wniosku o refundację (w ramach uzupełnienia analizy klinicznej zgodnie z pismem nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego) w analizie uwzględniono 10 dodatkowych pozycji bibliograficznych

z nawrotowym / zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H leczone uprzednio schematami CTH zawierającymi związki platyny. Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,6 mies.

Z uwagi na brak danych porównawczych oraz konstrukcję badania GARNET uniemożliwiającą porównanie w sposób pośredni dostarlimab z komparatorem, w analizie klinicznej ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w grupie leczonej dostarlimabu z danymi raportowanymi w badaniach dla BSC. Jako główne badanie do porównania dostarlimabu z BSC uwzględniono badanie KEYNOTE-775. W badaniu tym uczestniczyło 65 pacjentek z rakiem endometrium ze statusem dMMR/MSI-H, leczonych doksorubicyną (DOX) lub paklitaksemem (PAC) w ramach standardowej CTH. Pozostałe odnalezione próby badawcze dla BSC, ze względu na ich dużą heterogeniczność oraz brak wyróżnienia grupy dMMR/MSI-H, stanowią uzupełnienie tego porównania. Należy jednocześnie zaznaczyć, że nie odnaleziono badań eksperymentalnych, które oceniałyby HTH w przedmiotowej populacji.

## Wyniki analizy skuteczności

### Skuteczność kliniczna dostarlimabu

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że w medianie okresu obserwacji 27,6 mies., terapia dostarlimabem prowadzi do uzyskania:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) u 45,5%; 95% CI [37,1%; 54,0%] pacjentek, w tym
  - całkowitej odpowiedzi (CR) u 16,1%,
  - częściowej odpowiedzi (PR) u 29,4%.

Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta, zaś prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi wyniosło 83,7% po 24 miesiącach terapii.

Wśród pacjentek leczonych dostarlimabem:

- mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 6,0 miesiąca (95% CI [4,1; 18,0]),
- mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta (95% CI [27,1; bd]), zaś prawdopodobieństwo przeżycia w 24 mies. od rozpoczęcia leczenia wyniosło 60,5%.

Dane wskazują, że objawy związane z chorobą i leczeniem oraz jakość życia pacjentek leczonych dostarlimabem uległy poprawie lub zostały utrzymane na niezmiennym poziomie.

### Porównanie pośrednie dostarlimabu względem BSC

Zestawienie wyników uzyskanych w badaniu GARNET z wynikami dla CTH z badania KEYNOTE-775 wskazuje na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC. W szczególności:

- większy odsetek pacjentek leczonych dostarlimabem uzyskał obiektywną odpowiedź na leczenie w porównaniu z BSC, wynosząc odpowiednio 45,5% vs 12,3%, w tym:
  - 16,1% vs 3,1% dla odpowiedzi całkowitej, oraz
  - 29,4% vs 9,2% dla odpowiedzi częściowej.
- **mediana PFS była niemal dwukrotnie dłuższa u pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z BSC** i wynosiła odpowiednio 6,0 [4,1; 18,0] mies. dla dostarlimabu oraz 3,7 [3,1; 4,4] mies. dla BSC;
- **u pacjentek leczonych dostarlimabem nie osiągnięto mediany OS, podczas gdy u chorych na terapii BSC mediana OS wyniosła zaledwie 8,6 mies.** Jednocześnie dolna granica przedziału ufności wyniku dla

dostarlimabu (95% CI: [27,1; bd]) była wyższa niż górna granica przedziału ufności dla BSC (95% CI: [5,5; 12,9]), wskazując na wyższą skuteczność dostarlimabu w porównaniu z BSC pomimo braku dojrzałości danych.

Wyniki pozostałych badań dla BSC choć prowadzone w populacji ogólnej (status dMMR/MSI-H nieznan) są spójne z powyższymi obserwacjami. Każdorazowo efekty uzyskiwane w grupie leczonych dostarlimbem były korzystniejsze, a przewaga jest istotna klinicznie.

Potwierdzeniem wysokiej skuteczności klinicznej dostarlimabu względem aktualnego standardu postępowania są również wyniki opracowań Goulden 2022, Coleman 2022 i Mathews 2022, w których przeprowadzono porównanie pośrednie dostarlimabu (dane z badania GARNET) z wynikami dla BSC uzyskanymi w rzeczywistej praktyce klinicznej (Goulden 2022 i Coleman 2022) lub w ramach badania eksperymentalnego (Mathews 2022) po dopasowaniu danych pacjentek. W analizach wykazano, że leczenie dostarlimabem pacjentek z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium leczonych uprzednio schematami zawierającymi związku platyny, prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka zgonu względem standardu postępowania. Wyniki porównania pośredniego dostarlimabu z BSC wyniosły:

- HR = 0,35 [0,22; 0,55] – dla scenariusza II na podstawie danych z badań GARNET i UK RWE,
- HR = 0,31 [0,20; 0,49] – dla scenariusza III na podstawie danych z badań GARNET i UK RWE,
- HR = 0,56 [0,39; 0,81] – dla porównania danych z badań GARNET i rejestru Flatiron Health;
- HR = 0,41; 95%CI [0,28; 0,61] – dla porównania danych z badania GARNET i ZoptEC.

## Wyniki analizy bezpieczeństwa

### Bezpieczeństwo kliniczne dostarlimabu

W medianie czasu obserwacji wynoszącej 27,6 miesiąca  $\geq 1$  zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) raportowano u 99,3% pacjentek leczonych dostarlimabem, w tym 56,9% chorych doświadczyło  $\geq 1$  TEAE w stopniu  $\geq 3$ . Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, biegunka, niedokrwistość, zmęczenie oraz astenia. **Żaden ze zgonów stwierdzonych w trakcie badania nie został uznany za związany z leczeniem.**

### Porównanie pośrednie dostarlimabu względem BSC

Na podstawie wyników uzyskanych w badaniu GARNET i wyników analizy badań dla BSC, wnioskuje się, że terapia dostarlimabem charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z BSC. Odsetek pacjentek doświadczających TEAE oraz SAE był zbliżony w badaniu GARNET i w badaniach dla BSC (dla dostarlimabu i BSC TEAE raportowano odpowiednio u 99,3% vs 95,4% i 99,5% w zależności od badania, zaś SAE odpowiednio u 34,1% vs 29,3% i 30,4% pacjentek). Jednak zdarzenia określone jako związane z leczeniem (TRAE) oraz zdarzenia o nasileniu  $\geq 3$  stopnia raportowano ze znacznie mniejszą częstością u pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z pacjentkami będącymi na terapii CTH, wynosząc odpowiednio:

- dla TRAE 70,6% w grupie dostarlimabu oraz 93,8% i 90,0% w badaniach dla BSC,
- dla TEAE  $\geq 3$ . stopnia 56,9% w grupie dostarlimabu oraz 72,7% w badaniu dla BSC.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii dostarlimabem należały: nudności, biegunka, niedokrwistość, zmęczenie i astenia. Z kolei najczęstszymi zdarzeniami w trakcie CTH były: niedokrwistość, nudności, neutropenia, łysienie i zmęczenie.

## ■ Wnioski końcowe

Monoterapia dostarlimabem stanowi skuteczną opcję leczenia skierowaną do pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H, leczonych uprzednio schematami zawierającymi związki platyny. Istotne klinicznie korzyści leczenia dostarlimabem uwidaczniają się w szczególności w porównaniu z efektami terapeutycznymi uzyskiwanymi u chorych leczonych aktualnie dostępnymi w Polsce terapiami alternatywnymi, do których głównie należy paliatywna CTH.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że bezpieczeństwo dostarlimabu jest zgodne ze znanym profilem klasy farmakologicznej, do której należy i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów. Profil bezpieczeństwa w analizowanym wskazaniu jest akceptowalny i korzystniejszy niż aktualnie dostępne w Polsce opcjonalne sposoby leczenia. Udostępnienie innowacyjnego leczenia dostarlimabem będzie stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby medyczne w analizowanej grupie chorych.

# 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 leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium, z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2]

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 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).**

Tabela 1.  
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, w tym mięsakoraka), z dMMR / MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę
Interwencja	Dostarlimab (DOS)

PICOS	Kryteria włączenia
<b>Komparator</b>	Najlepsza terapia standardowa (BSC), tj. chemioterapia (CTH) lub hormonoterapia (HTH) paliatywna, opierające się na wymienionych substancjach aktywnych: <ul style="list-style-type: none"><li>• paklitaksel</li><li>• karboplatyna</li><li>• cisplatyna</li><li>• doksorubicina</li><li>• ifosfamid</li><li>• octan megestrolu</li><li>• octan medroksyprogesteronu</li><li>• tamoksyfen</li></ul> <i>Stosowane w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce.</i>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite (OS)</li><li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li><li>• Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)</li><li>• Odpowiedź całkowita (CR)</li><li>• Odpowiedź częściowa (PR)</li><li>• Stabilizacja choroby (SD)</li><li>• Progresja choroby (PD)</li><li>• Wskaźnik kontroli choroby (DCR)</li><li>• Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)</li><li>• Jakość życia</li><li>• Bezpieczeństwo: AE które raportowano u <math>\geq 5\%</math> pacjentek oraz AE związane z odpowiedzią immunologiczną, które wystąpiły u <math>\geq 0,5\%</math> pacjentek</li></ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne</li><li>• Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD)</li><li>• Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono DOS</li></ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

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

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośle pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium (z wykluczeniem mięsaka endometrialnego, w tym mięsakoraka), z dMMR / MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę.</p> <p>Z uwagi, iż w większości zidentyfikowanych badań dla komparatora (BSC), uwzględniano populację pacjentek bez określenia statusu dMMR / MSI-H do analizy włączono również badania dla BSC, w których uwzględniono dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium niezależnie od statusu dMMR / MSI-H.</p> <p>Z uwagi, iż w badaniach dla komparatora nie określano liczby leków wchodzących w skład uprzedniej chemioterapii platynami, do analizy włączano badania, w których określono, że pacjentki były leczone wcześniej schematem zawierającym platynę (bez konieczności określenia liczby leków w schemacie).</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania, w których nie podano informacji o rodzaju wcześniejszego leczenia</li><li>• Badania, w których CTH opartą na platynach stosowało &lt;80% pacjentek</li></ul>
Interwencja	Dostarlimab w monoterapii w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL	—

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Komparatory</b>	<p>Najlepsza terapia standardowa (BSC), tj. CTH lub HTH paliatywna, opierające się na wymienionych substancjach aktywnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel (PAC)</li> <li>• karboplatyna (CAR)</li> <li>• cisplatyna (CIS)</li> <li>• doksorubicyna (DOX)</li> <li>• ifosfamid (IFO)</li> <li>• octan megestrolu</li> <li>• octan medroksyprogesteronu</li> <li>• tamoksyfen</li> </ul> <p><i>Stosowane w różnych schematach, uwzględniających również inne substancje refundowane w raku endometrium w Polsce.</i></p>	<p>Schematy CTH lub HTH niezawierające wymienionych substancji aktywnych oraz schematy zawierające inne substancje nierefundowane w raku endometrium</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• PFS</li> <li>• ORR</li> <li>• CR</li> <li>• PR</li> <li>• SD</li> <li>• PD</li> <li>• DCR</li> <li>• DOR</li> <li>• Jakość życia</li> <li>• Bezpieczeństwo: AE które raportowano u <math>\geq 5\%</math> pacjentek oraz AE związane z odpowiedzią immunologiczną, które wystąpiły u <math>\geq 0,5\%</math> pacjentek</li> </ul>	<p>Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe</p>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu względem komparatora, a w przypadku ich braku – eksperymentalne badania jednoramienne oceniające dostarlimab lub komparator,</li> <li>• Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD) oceniające efektywność rzeczywistą dostarlimabu, w tym badania bezpośrednio porównujące dostarlimab z komparatorem,</li> <li>• Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono dostarlimab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisy pojedynczych przypadków oraz prace uwzględniające <math>\leq 5</math> pacjentek,</li> <li>• Jednoramienne badania RWD przedstawiające wyłącznie wyniki dla komparatora.</li> </ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego,</li> <li>• Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.</li> </ul>

## 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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



### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

Przeszukanie elektronicznych baz informacji medycznej przeprowadzono dwuetapowo. W pierwszym etapie poszukiwano doniesień naukowych dla ocenianej interwencji (dostarlimab). W tym celu, 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.

Z uwagi, iż w pierwszym etapie nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem, w kolejnym etapie przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej pod kątem odnalezienia badań eksperymentalnych dla komparatora. W tym celu, w strategii wyszukiwania, zastosowano słowa kluczowe dotyczące komparatora oraz populacji. Dodatkowo przeszukanie zawężono do słów kluczowych odnoszących się do badań eksperymentalnych.

W żadnym przypadku nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie oraz przeszukanie aktualizacyjne w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (█). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez dwóch analityków (██████). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1.

### 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 Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [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), The Society of Gynecologic Oncology Annual-Meeting (SGO), Oncology Nursing Society Congress (ONS),
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 29 marca 2022 r. Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 21 lipca 2022 r<sup>2</sup>. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks A).

## 2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 z 4 analityków (██████████). 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 (██████████) 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 (██████).

## 2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

### 2.5.1. Badania pierwotne

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:

<sup>2</sup> W dniu 10 marca 2023 r. przeprowadzono dodatkowe przeszukanie aktualizacyjne w ramach uzupełnienia analizy klinicznej zgodnie z pismem nr OT.4231.72.2022.AS.4 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

- 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 najłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [3].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie J.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych (eksperymentalnych i RWD) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [4]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktacją w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktacją w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie J.3.

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentek, wiek, status wg ECOG, stopień zaawansowani wg FIGO, odsetek pacjentek z nawrotową / zaawansowaną chorobą, podtyp histologiczny raka, stopień złośliwości raka, liczba uprzednich terapii, w tym dla choroby przerzutowej, wcześniejsza RTH, HTH, CTH, czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną),
- 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 Aneksie L.1.

## 2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [5]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie J.4.

Wiarygodność porównań pośrednich przedstawionych w analizie uzupełniającej oceniono z zastosowaniem kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP [6]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneks K (Tabela 59).

## 2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie L.2. Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■). W przypadku badania GARNET każdorazowo starano się przedstawić dane najbardziej aktualne, szczególnie gdy dla określonego punktu końcowego dostępne były wyniki z kilku analiz śródkresowych.

## 2.7. Analiza statystyczna

Analizę kliniczną oparto o wyniki badań jednoramiennych lub wyniki uzyskane w wyodrębnionym ramieniu (lub podgrupy) z badania porównawczego, w którym stosowano interwencję zgodną z kryteriami włączenia do analizy. Z tego względu nie było możliwe przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. W analizie ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w poszczególnych badaniach.

W przypadku punktów końcowych ciągłych (DOR, PFS, OS) prezentowano wyniki przedstawione w pracy źródłowej, które zwykle przedstawione były w postaci mediany uzyskanej z krzywej Kaplana-Meiera wraz z miarą rozrzutu (zwykle 95%CI lub zakres). W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia wraz z miarą rozrzutu przedstawioną w pracy źródłowej. Dla dychotomicznych punktów końcowych dotyczących skuteczności, wyniki przedstawiono dodatkowo w postaci skumulowanej z wartości uzyskanych w poszczególnych

badaniach. Ponadto, dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, przeprowadzono analizę wrażliwość, w której przy kumulacji wyników nie uwzględniano badań dla ifosfamid (IFO)<sup>3</sup>.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365).

---

<sup>3</sup> IFO w wytycznych NCCN 2022 [7] rekomendowany jest wyłącznie u pacjentów z mięsakiem (typem raka endometrium nie spełniającym kryteriów włączenia do analizy). Niemniej z uwagi, iż polskie wytyczne wymieniają ten lek w swoich rekomendacjach, został on uwzględniony jako komparator w niniejszej analizie klinicznej.

## 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

Przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, z wykorzystaniem osobnej strategii dla dostarlimabu oraz dla BSC (CTH i HTH). Selekcję badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1, Rysunek 2).

Odnaleziono łącznie 110 oraz 3182 niepowtarzające się pozycje bibliograficzne, odpowiednio dla dostarlimabu oraz dla BSC. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano łącznie 237 publikacji dla przeszukania dla dostarlimabu oraz BSC. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 21 pozycje bibliograficznych (Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5), w tym:

- dla dostarlimabu:
  - 1 badanie jednoramienne GARNET (6 publikacji);
  - 3 opracowania wtórne (3 publikacje);
- dla BSC (CTH):
  - 3 badania RCT (6 publikacji);
  - 6 badań jednoramiennych (6 publikacji).

Nie odnaleziono badań, w których w ramach BSC pacjentki były leczone HTH. Niemniej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz ankietą przeprowadzoną wśród polskich ekspertów klinicznych (dane opisane szczegółowo w ramach APD) pacjentki z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium, w przypadku niepowodzenia CTH zawierającej związek platyny, leczone są głównie schematami CTH, zaś HTH stosowana jest bardzo rzadko. Nieuwzględnienie w ramach BSC danych dotyczących HTH z dużym prawdopodobieństwem nie ma wpływu na wnioski dotyczące względnej skuteczności dostarlimabu i BSC.

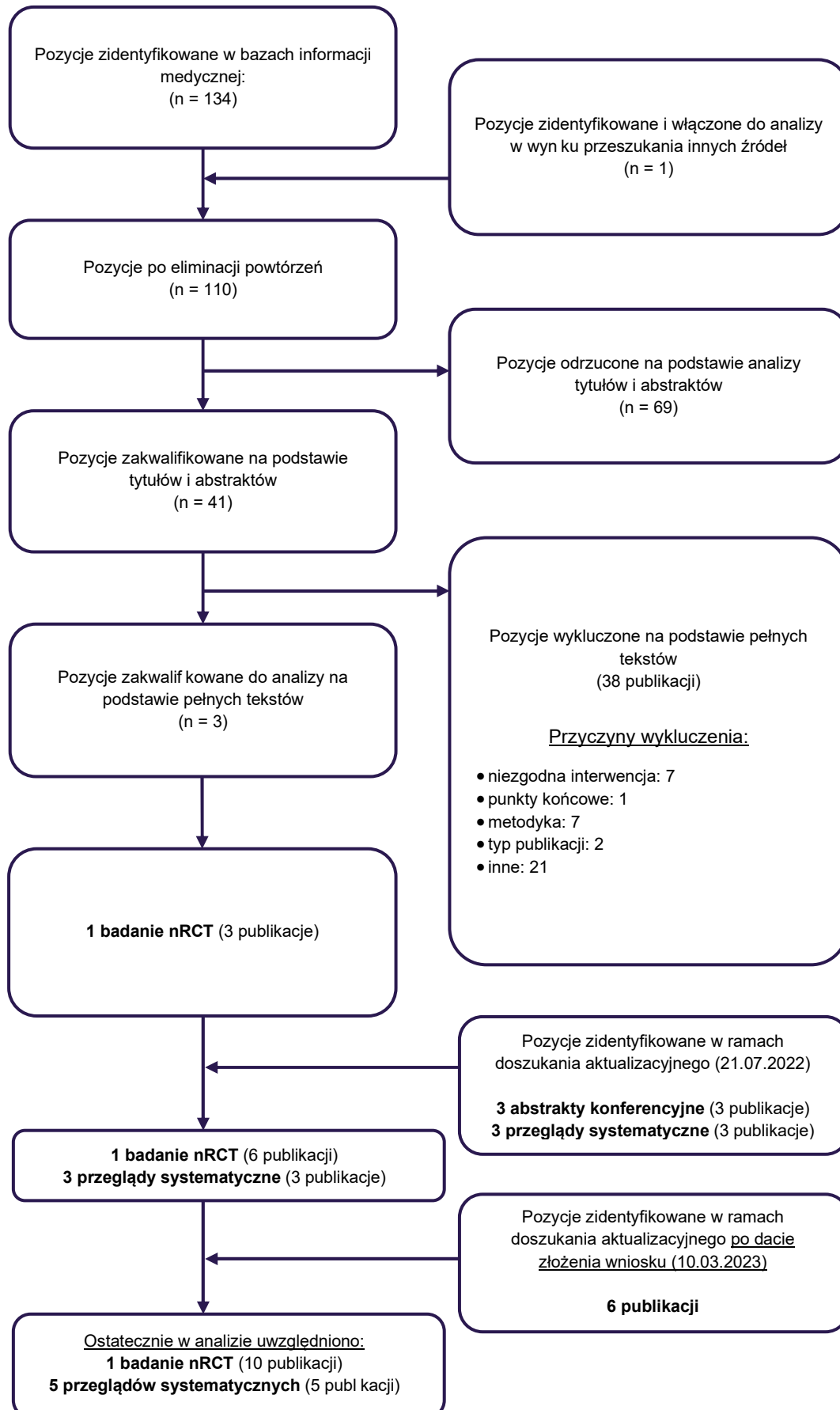
Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki badania UK RWE [8–10] oraz opracowania Coleman 2022 [11, 12] – niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy (badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej). Jednak z uwagi na dużą wartość dowodową – w obu zaprezentowano wyniki porównania pośredniego dostarlimabu z BSC – drogą wyjątku, wyniki publikacji zostały uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 3).

W dniu 10 marca 2023 r. – celem przedstawienia najaktualniejszych, kompletnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu – dokonano dodatkowego przeszukania aktualizacyjnego przeprowadzonego na etapie uzupełnienia analizy klinicznej, mającego miejsce już

po dacie złożenia wniosku o refundację leku. W wyniku wspomnianego przeszukania aktualizacyjnego do analizy zakwalifikowano dodatkowo 10 pozycji bibliograficznych, w tym:

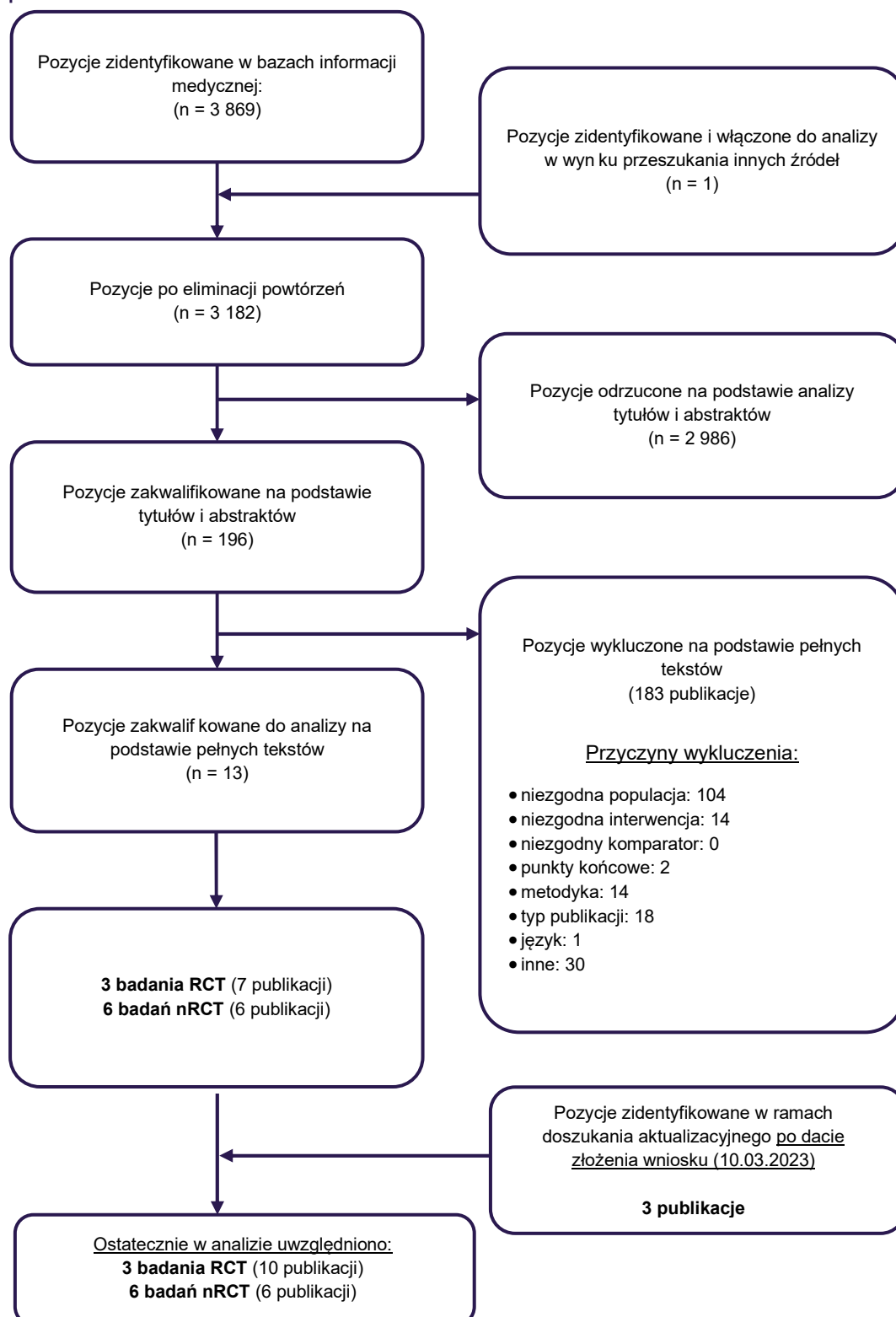
- 4 publikacje do badania GARNET;
- 3 publikacje do badania KEYNOTE-775;
- 2 przeglądy systematyczne (2 publikacje);
- 1 publikację przedstawiającą porównanie pośrednie dostarlimabu względem DOX (uwzględnioną w analizie uzupełniającej).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DOS**





**Rysunek 2.**  
**Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla BSC**



**Tabela 3.**  
**Lista badań włączonych do analizy – przeszukanie dla DOS**

Lp.	Nazwa badania	Interwencja	Publikacje	Data odcięcia raportowania danych	Ref.	
<b>Analiza główna</b>						
1.	<b>GARNET</b>	DOS	Oaknin 2020	Publikacja pełnotekstowa	08.07.2019	[13]
			Oaknin 2022	Publikacja pełnotekstowa	01.03.2020	[14]
			Andre 2022	Abstrakt konferencyjny (w tym poster i prezentacja)	01.11. 2021	[15]
			Oaknin 2022a	Abstrakt konferencyjny (w tym prezentacja)	01.11.2021	[16]
			EMA/176464/2021	Raport EMA	01.03.2020	[17]
			Kristeleit 2022	Publikacja pełnotekstowa Abstrakt konferencyjny (w tym poster)	01.03.2020	[18, 19]
			Berton 2022	Abstrakt konferencyjny	01.11.2021	[20]
			Oaknin 2022b	Abstrakt konferencyjny	01.11.2021	[21]
			Oaknin 2022c	Abstrakt konferencyjny	01.11.2021	[22]
<b>Analiza uzupełniająca</b>						
1.	<b>UK RWE / Goulden 2022</b>	DOS vs BSC	Hafferman 2022	Publikacja opisująca badanie UK RWE	-	[8]
			Goulden 2022	Abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki porównania DOS vs BSC	-	[9]
			Analiza NICE 2021	Dokument, w którym przedstawiono wyniki badania UK RWE oraz porównanie DOS vs BSC <sup>a</sup>	-	[10]
2.	<b>Coleman 2022</b>	DOS vs BSC	Coleman 2022	Abstrakt konferencyjny (w tym poster)	-	[11]
			Rejestr GSK	Wyniki opublikowane w rejestrze badań GSK	-	[12]
3.	<b>Mathews 2022</b>	DOS vs DOX	Mathews 2022	Publikacja pełnotekstowa	-	[23]

a) Dokument w formie niezaczerowanej otrzymany od Zamawiającego (poufne)

**Tabela 4.**  
**Lista opracowań wtórnych dla DOS włączonych do analizy**

Lp.	Nazwa publikacji	Ref.
1.	<b>Maiorano 2022</b>	[24]
2.	<b>Peng 2022</b>	[25]
3.	<b>Dai 2022</b>	[26]
4.	<b>Tronconi 2022</b>	[27]
5.	<b>Kok 2022</b>	[28]

**Tabela 5.**  
**Lista badań włączonych do analizy – przeszukanie dla BSC**

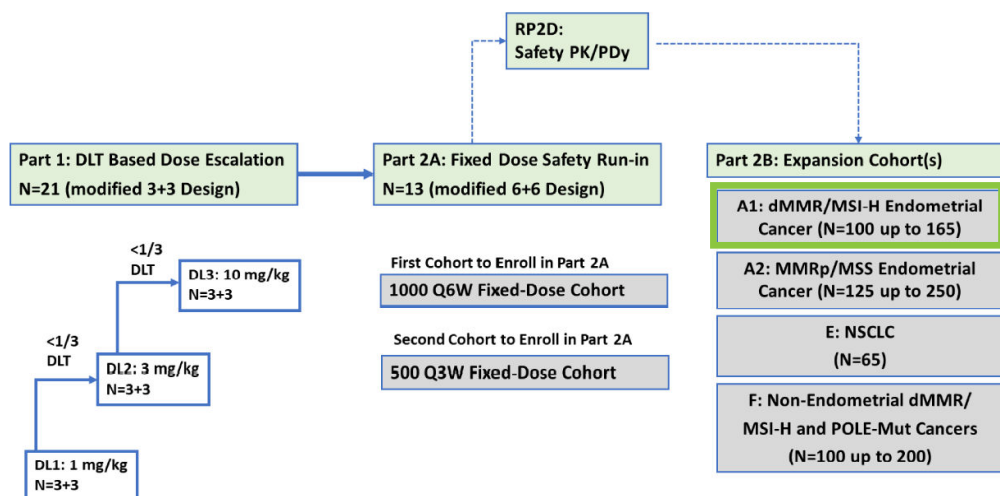
Lp.	Nazwa badania	Interwencja	NCT	Publikacje		Ref.
1.	<b>KEYNOTE-775</b>	DOX / PAC	NCT03517449	Publikacja główna	Makker 2022a	[29–35]
					Makker 2022b	
					Makker 2022c	
				Publikacje dodatkowe	Lorusso 2022	
					Lorusso 2021	
					Makker 2021	
2.	<b>IXAMPLE2</b>	DOX / PAC	NCT00883116	Publikacja główna	McMeekin 2015	[36, 37]
3.	<b>Homesley 2008</b>	PAC	-	Publikacja główna	Homesley 2008	[38]
4.	<b>Lincoln 2003</b>	PAC	-	Publikacja główna	Lincoln 2003	[39]
5.	<b>Lissoni 1996</b>	PAC	-	Publikacja główna	Lissoni 1996	[40]
6.	<b>Woo 1996</b>	PAC	-	Publikacja główna	Woo 1996	[41]
7.	<b>Vandenput 2012</b>	PAC + CAR	-	Publikacja główna	Vandenput 2012	[42]
8.	<b>Pawinski 1999</b>	IFO	-	Publikacja główna	Pawinski 1999	[43]
9.	<b>Sutton 1994</b>	IFO	-	Publikacja główna	Sutton 1994	[44]

## 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.1. Charakterystyka badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu – GARNET

Badanie GARNET (NCT02715284) [13–18] to nierandomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, badanie fazy I oceniające dostarlimab w monoterapii. Do badania włączono 740 pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi różnych narządów, u których ograniczona była możliwość dalszego leczenia. Badanie zostało przeprowadzone w 2 częściach. Celem części 1. była ocena bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki zwiększania dawki dostarlimabu i określenie rekomendowanej dawki i schematu leczenia w kolejnych częściach badania. Część 2. została podzielona na część 2A i 2B. W części 2A badania oceniono bezpieczeństwo i tolerancję pacjentów leczonych dostarlimabem w stałych dawkach 500 mg podawanych co 3 tygodnie i 1000 mg podawanych co 6 tygodni. W części 2B badania analizowano bezpieczeństwo i aktywność kliniczną dostarlimabu w kohortach uczestników z określonymi typami zaawansowanych guzów litych (Rysunek 3) [17]. W niniejszej analizie uwzględniono kohortę A1 obejmującą pacjentki z rakiem endometrium, u których wystąpiło upośledzenie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysoka niestabilność mikrosatelitarna (dMMR / MSI-H).

Rysunek 3.  
Schemat badania GARNET [17]



DL – zakres dawki; DLT – toksyczność ograniczająca dawkę; NSCLC – nie drobnokomórkowy rak płuca; PD – farmakodynamika; PK – farmakokinetyka; POLE-mut – zmutowana polimeraza epsilon; Q3W – podanie co 3 tyg.; Q6W – podanie co 6 tyg., RP2D – rekomendowana dawka w II fazie; MMRp – brak upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów; MSS – stabilność mikrosatelitarna

Badanie GARNET ma obecnie status „w toku”. Zaplanowano przeprowadzenie trzech analiz śródkresowych dla populacji dMMR / MSI-H z kohort A1 (rak endometrium) oraz F (nowotwory inne niż rak endometrium). Zgodnie z planem analizy śródkresowe miały być przeprowadzone, gdy liczebność obu kohort osiągnie około 100, 200 i 300 pacjentów, a włączeni pacjenci będą obserwowani przez co najmniej 6 miesięcy.

Dane dotyczące kohorty A1 pochodzą głównie z publikacji pełnotekstowej Oaknin 2022 oraz raportu EMA, w których przedstawiono wyniki dla daty odcięcia zbierania danych 1 marca 2020 roku (mediana okresu obserwacji 16,3 mies.) – druga analiza śródkresowa [14, 17]. Najnowsze dane, dla trzeciej analizy śródkresowej (data odcięcia 1. listopada 2021 r., mediana okresu obserwacji 27,6 mies.), pochodzą natomiast z doniesień konferencyjnych prezentowanych podczas kongresu naukowego ASCO 2022 [15, 16] oraz ESGO 2022 [20–22]. Zestawienie dostępnych publikacji do badania GARNET przedstawiających wyniki dla różnych analiz śródkresowych zaprezentowano poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Zestawienie dostępnych publikacji do badania GARNET w zależności od daty odcięcia analizowanych danych

Publikacja	Analiza śródkresowa	Data odcięcia raportowania danych	Mediana okresu obserwacji	Liczba włączonych pacjentek
Oaknin 2020 [13]	1.	08.07.2019	11,2 mies.	104
Oaknin 2022 [14] EMA/176464/2021 [17] Kristeleit 2022 [18, 19]	2.	01.03.2020	16,3 mies.	129
Andre 2022 [15] Oaknin 2022a [16] Berton 2022 [20] Oaknin 2022b [21] Oaknin 2022c [22]	3.	01.11.2021	27,6 mies.	153

Do kohorty A1 badania klinicznego GARNET kwalifikowano pacjentki w wieku  $\geq 18$  lat, z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR lub MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. W badaniu mogły uczestniczyć pacjentki z dowolnym typem histologicznym raka endometrium z wyjątkiem mięsaka (w tym mięsakoraka). Warunkiem uczestnictwa w badaniu było uprzednie leczenie nie więcej niż 2 liniami terapii zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium.

Na dzień 1 listopada 2021 r. 153 pacjentki z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H zostały włączone i leczone dostarlimabem. Mediana czasu obserwacji wyniosła 27,6 miesiąca. Mediana wieku 143 pacjentek, uwzględnionych w analizie skuteczności, wynosiła 65,0 lat (zakres 39–85 lat), 81 pacjentek (56,6%) – w momencie rozpoznania – miało zdiagnozowane stadium III lub IV. Najczęstszym podtypem histologicznym był rak endometrium typu I (64,3%). Wszystkie pacjentki otrzymały wcześniej co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową, 125 pacjentek (88,7%) przeszło wcześniej

operację raka endometrium, a 101 (70,6%) – radioterapię. Szczegółową charakterystykę badania klinicznego GARNET przedstawiono w Aneksie B.1.

Dostarlimab podawany był w dawce 500 mg w 30-minutowych infuzjach co 3 tygodnie w pierwszych 4 cyklach, następnie w dawce 1000 mg co 6 tygodni, aż do wystąpienia progresji lub toksyczności wymagającej przerwania leczenia.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR, ang. *objective response rate*) i czas trwania odpowiedzi (DOR, ang. *duration of response*) na podstawie niezależnej centralnej analizy radiologicznej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia (BICR, ang. *blinded independent central radiologist review*) wg kryteriów RECIST v 1.1. Do drugorzędowych punktów końcowych należały ORR związany z odpowiedzią immunologiczną (irORR), DOR związany z odpowiedzią immunologiczną (irDOR) oba na podstawie oceny badacza, wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. *disease control rate*) na podstawie BICR, w tym również związany z odpowiedzią immunologiczną (irDCR) na podstawie oceny badacza. W badaniu oceniano również profil bezpieczeństwa dostarlimabu.

Analizę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę dostarlimabu, miały mierzalną zmianę chorobową wg BICR przed rozpoczęciem leczenia i które poddano minimum 6-miesięcznej obserwacji (lub obserwacji krótszej w przypadku chorych, które przerwały terapię z powodu zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby). Spośród 153 pacjentek, włączonych do badania w kohorcie A1, 143 spełniło wymienione kryteria i zostało uwzględnionych w analizie skuteczności w trzeciej analizie śródkresowej. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę dostarlimabu.

Skróconą charakterystykę badania GARNET przedstawiono w Tabeli 7, szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności zaprezentowano w Aneksie (Aneks B.1 i Aneks C)

## 4.2. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo BSC

Odnaleziono łącznie 9 badań eksperymentalnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo CTH stosowanej w drugiej linii leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium leczonych uprzednio schematami zawierającymi związki platyny. Trzy badania stanowiły randomizowane próby kliniczne III (KEYNOTE-775, IXAMPLE2) lub II fazy (Pawinski 1999), w których w jednym z ramion stosowano interwencję spełniającą kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pozostałe to eksperymentalne badania II fazy bez grupy kontrolnej. W żadnym z badań nie zastosowano zaślepienia ocenianej interwencji.

W dwóch pracach (KEYNOTE-775, IXAMPLE2), w ramach CTH, pacjenci byli leczeni DOX lub PAC, a wybór zależał od decyzji lekarza lub od rodzaju CTH stosowanej na wcześniejszych etapach.

W czterech jednoramiennych badaniach pacjenci leczeni byli terapią PAC – w trzech pracach z zastosowaniem schematu podania leku w cyklach 3-tygodniowych (Lincoln 2003, Lissoni 1996, Woo 1996), zaś w jednym w podaniu cotygodniowym (Homesley 2008). Jedna praca dotyczyła oceny schematu złożonego z PAC i CAR (Vandenput 2012), pozostałe dwie oceniały skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii IFO (Pawinski 1999 i Sutton 1994).

Badania uwzględniały od 7 do 416 pacjentów. Jedynie w badaniu KEYNOTE-775 podano informację na temat liczby pacjentek z potwierdzonym statusem dMMR / MSI-H oraz zaprezentowano wyniki dla analizowanej podgrupy pacjentów. W dwóch badaniach uczestniczyły pacjentki w stanie zdrowia ocenionym na 0 lub 1 wg ECOG (KEYNOTE-775 i IXAMPLE2), zaś w trzech (Lincoln 2003, Pawinski 1999, Sutton 1994) również pacjentki z oceną 2 wg ECOG – stanowiły one jednak niski odsetek populacji ogólnej z badania (11–19%). W pozostałych pracach nie podano informacji odnośnie do statusu zdrowia chorych. Informację na temat typów histologicznych raka endometrium pacjentek przedstawiono w pięciu badaniach – KEYNOTE-775, IXAMPLE2, Lissoni 1996, Vandenput 2012 i Sutton 1994. W pracach KEYNOTE-775 i IXAMPLE2 większość chorych (~60%) miała raka endometrium typu I, w badaniu Vandenput 2012 54% chorych miało raka surowiczego / jasnokomórkowego, zaś w pracach Lissoni 1996 i Sutton u większości chorych (94–100%) zdiagnozowano gruczolakoraka. Czas ekspozycji na analizowaną interwencję w zależności od badania wynosił od 2 do 17 cykli leczenia.

Do pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w poszczególnych badaniach należały: PFS i/lub OS (KEYNOTE-775, IXAMPLE2) lub odpowiedź na leczenie (Homesley 2008, Lincoln 2003, Lissoni 1996, Woo 1996, Pawinski 1999). W przypadku dwóch badań (Vandenput 2012 i Sutton 1994) nie określono jednoznacznie, który z ocenianych parametrów uwzględniono w analizie pierwszorzędowej. Odpowiedź na leczenie oceniana była przy zastosowaniu różnych kryteriów. W badaniach KEYNOTE-775 i IXAMPLE2 ocenę dokonywano wg kryteriów RECIST v 1.1, w pracy Vandenput 2012 wg ich wcześniejszej wersji – RECIST v 1.0. W badaniach Lissoni 1996 i Pawinski 1999 stosowano kryteria WHO, w badaniu Lincoln 2003 kryteria GOG, z kolei w pracach Homesley 2008 i Woo 1996 zastosowano własne kryteria (najbardziej zbliżone do kryteriów WHO). W badaniu Sutton 1994 nie podano informacji na ten temat. Zestawienie dotyczące definicji punktów końcowych i zastosowanych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie (Aneks H).

Skróconą charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 7), szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności badań zaprezentowano w Aneksie (Aneks B.2 i Aneks C)

Tabela 7.  
Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Interwencja	Metodyka	Liczba pacjentek	Okres obserwacji / ekspozycji	Status dMMR / MSI-H	EGOG, % pacjentek			Wcześniejsza RTH, % pacjentek	Ocena wiarygodności
						0	1	2		
<b>GARNET [13–18]</b>	DOS	J, OL, faza I	153 <sup>a</sup>	mediana 27,6 mies.	100%	38	62	0	71	NICE: 8/8
<b>KEYNOTE-775 [29–35]</b>	DOX/PAC	RCT, OL, faza III	416 (65 ze statusem dMMR/MSI-H)	mediana 12,2 mies. <sup>b</sup>	16%	58	42	0	48	RoB2: niskie
<b>IXAMPLE2 [36, 37]</b>	DOX/PAC	RCT, OL, faza III	248	PAC [mediana (zakres)]: 5 (1–23) cykli DOX [mediana (zakres)]: 4 (1–10) cykle	bd	67	32	1	bd	RoB2: pewne zastrzeżenia
<b>Homesley 2008 [38]</b>	PAC	J, OL, faza II	15	bd	bd	bd	bd	bd	bd	NICE: 6/8
<b>Lincoln 2003 [39]</b>	PAC	J, OL	44 <sup>c</sup>	mediana (zakres): 4 (1–17) cykle	bd	52	36	11	45	NICE: 6/8
<b>Lissoni 1996 [40]</b>	PAC	J, OL, faza II	19	mediana: 6 cykli	bd	bd	bd	bd	32	NICE: 7/8
<b>Woo 1996 [41]</b>	PAC	J, OL, faza II	7	mediana (zakres): 6 (1–8) cykli	bd	bd	bd	bd	bd	NICE: 5/8
<b>Vandenput 2012 [42]</b>	PAC+CAR	J, OL, faza II	13	mediana (zakres): 17 (4–18) cykli	bd	bd	bd	bd	0	NICE: 6/8
<b>Pawinski 1999 [43]</b>	IFO	RCT, OL, faza II	32 (16 uwzględnionych w analizie skuteczności) <sup>d</sup>	mediana (zakres): 3 (1–12) cykle	bd	31	50	19	66	RoB2: pewne zastrzeżenia
<b>Sutton 1994 [44]</b>	IFO	J, OL, faza II	52 (32 uwzględnione w analizie skuteczności) <sup>d</sup>	mediana (zakres): 2 (1–13) cykle	bd	23	42	12	58	NICE: 6/8

J – badanie jednoramienne, OL – badanie niezaślepienie (ang. *open-label*)

a) Charakterystykę przedstawiono dla 143 pacjentek uwzględnionych w analizie skuteczności.

b) Dotyczy wszystkich pacjentek, również bez statusu dMMR/MSI-H. Okres obserwacji podany dla wyników raportowanych z datą odciążenia 01.03.2022, część wyników dostępnych wyłącznie dla wcześniejszej analizy po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,7 mies.

c) 1 z pacjentek nie była uprzednio leczona schematem CTH zawierającym platynę

d) W badaniu uczestniczyły pacjentki leczone i nieleczone CTH, w analizie skuteczności uwzględniono wyniki wyłącznie pacjentek leczonych uprzednio CTH zawierającymi związki platyny.



### 4.3. Ocena możliwości porównania dostarlimabu z BSC

Badanie kliniczne dla dostarlimabu – GARNET – to badanie fazy 1b bez grupy kontrolnej. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego z komparatorem z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. Z tego względu w analizie klinicznej ograniczono się do naiwnego zestawienia wyników uzyskanych w grupie leczonej dostarlimabem z danymi raportowanymi w badaniach dla BSC.

Poszczególne badania dla BSC różniły się metodyką – stanowiły zarówno eksperymentalne badania jednoramienne, jak i badania porównawcze (RCT). Wszystkie prace obejmowały populację pacjentek (lub wydzieloną podgrupę chorych, dla których raportowano wyniki) z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium leczonych uprzednio schematami CTH zawierającymi związki platyny. Jednocześnie z uwagi na ograniczone szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentek w niektórych z badań, niemożliwa była wiarygodna ocena homogeniczności w tym zakresie. W większości badań nie określono ponadto statusu dMMR / MSI-H. Jedynie w badaniu KEYNOTE-775 podano informację na temat liczby pacjentek z potwierdzonym statusem dMMR / MSI-H oraz zaprezentowano wyniki dla analizowanej podgrupy pacjentów. W poszczególnych badaniach odpowiedź na leczenie oceniana była przy zastosowaniu różnych kryteriów oceny. Jedynie w badaniach GARNET, KEYNOTE-775 oraz IXAMPLE2 zastosowano te same kryteria odpowiedzi na leczenie – RECIST 1.1.

Podsumowując, za najbardziej zbliżone do badania GARNET pod względem charakterystyki wyjściowej populacji pacjentek uznano badanie KEYNOTE-775. Ponadto w obu pracach zastosowano tożsame kryteria oceny punktów końcowych. Tym samym, w niniejszej analizie, główne źródło danych do porównania skuteczności dostarlimabu z BSC stanowi badanie KEYNOTE-775. Wyniki uzyskane w pozostałych badaniach zaprezentowano w celach uzupełniających.

## 5. Wyniki analizy klinicznej

### 5.1. Skuteczność kliniczna dostarlimabu

#### 5.1.1. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie

Zgodnie z najaktualniejszymi wynikami badania GARNET (mediana okresu obserwacji 27,6 mies.) [14–17], u 65 spośród 143 pacjentek włączonych do analizy skuteczności (45,5%; 95% CI [37,1%; 54,0%]) zaobserwowano obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR). Całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 16,1% pacjentek, zaś 29,4% uzyskało odpowiedź częściową (Tabela 8). Wyniki uzyskane w ocenie uwzględniającej odpowiedź immunologiczną zgodnie z kryteriami irRECIST potwierdzają aktywność przeciwnowotworową dostarlimabu ocenianą zgodnie z RECIST 1.1 (Tabela 8).

W okresie obserwacji wynoszącym 27,6 mies. (mediana) nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi. Szacowane, w oparciu o metodę Kaplana-Meiera, prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi wyniosło natomiast 96,8% po 6 miesiącach, 93,3% po 12 miesiącach oraz 83,7% po 24 miesiącach (Tabela 9; Wykres 1). Wskaźnik kontroli choroby wyniósł 60,1% (95% CI [51,6; 68,2]).

Tabela 8.  
Skuteczność dostarlimabu w monoterapii – badanie GARNET

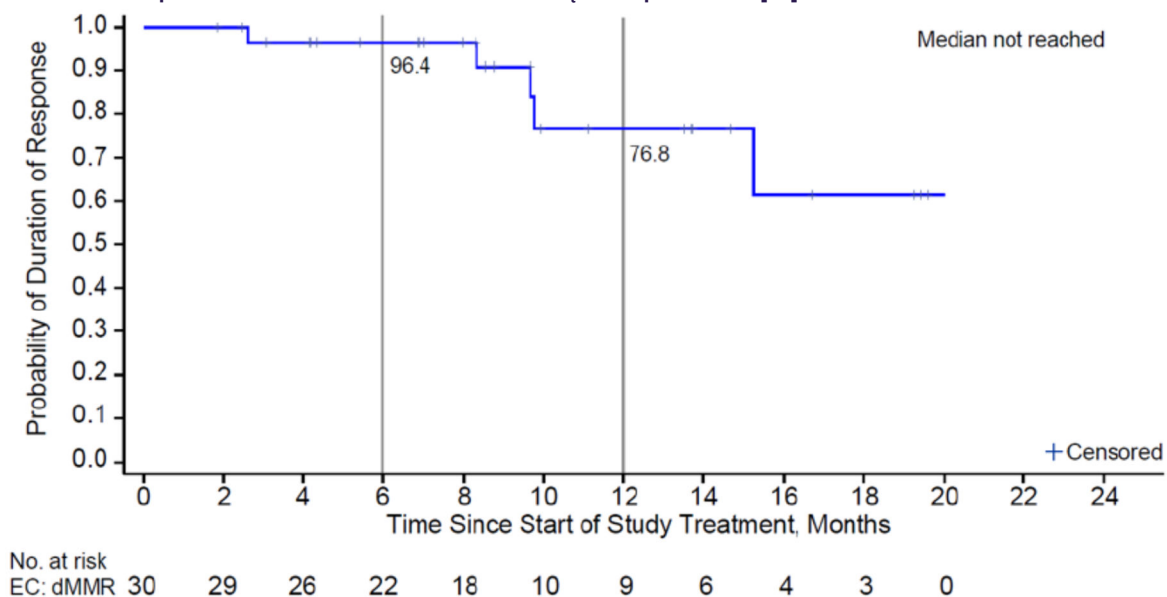
Punkt końcowy	GARNET [14–17, 21]	
<b>Wskaźniki odpowiedzi – ocena BICR (data odcięcia 1. listopada 2021 r.), N = 143</b>		
<b>Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych (ORR), n (%) / [95%CI]</b>	65 (45,5) / [37,1; 54,0]	
<b>Całkowita odpowiedź (CR), n (%)</b>	23 (16,1)	
<b>Częściowa odpowiedź (PR), n (%)</b>	42 (29,4)	
<b>Stabilizacją choroby (SD), n (%)</b>	21 (14,7)	
<b>Progresja choroby (PD), n (%)</b>	51 (35,7)	
<b>Odpowiedź nieokreślona, n (%)</b>	6 (4,2)	
<b>Wskaźnik kontroli choroby (DCR = CR+PR+SD), n (%) / [95%CI]</b>	86 (60,1) / [51,6; 68,2]	
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR) [mies.], mediana (zakres)</b>	Nieosiągnięta (1,2+– 47,2+)	
<b>Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie do wyznaczonej daty odcięcia (01.11.2021), n (%)</b>	54 (83,1) <sup>a</sup>	
<b>Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi, n (%)</b>	<b>po 6 mies.</b>	bd (96,8)
	<b>po 12 mies.</b>	bd (93,3)
	<b>po 24 mies.</b>	bd (83,7)

Punkt końcowy	GARNET [14–17, 21]
Czas do CR [mies], mediana (zakres)	2,79 (bd)
Czas do PR [mies], mediana (zakres)	2,69 (bd)
<b>Wskaźniki związane z odpowiedzią immunologiczną w ocenie badacza (data odcięcia 1. listopada 2021 r.), N = 152<sup>b</sup></b>	
irORR, n (%) / [95%CI]	73 (48,0) / [39,9; 56,3]
irCR, n (%)	20 (13,2)
irPR, n (%)	53 (34,9)
irSD, n (%)	26 (17,1)
irPD, n (%)	bd
irDCR, n (%) / [95%CI]	99 (65,1) / [57,0; 72,7]
Czas trwania odpowiedzi (DOR) [mies.], mediana [95%CI]	Nieosiągnięta [34,7; nieosiągnięta]
Odsetek pacjentek z odpowiedzią na leczenie do wyznaczonej daty odcięcia (01.11.2021), n (%)	54 (74,0)

a) W odniesieniu do pacjentek z odpowiedzią na leczenie (n = 65); b) Dane 152 pacjentek z mierzalną chorobą w *baseline* w ocenie badacza (z których 9 pacjentek miało chorobę niemierzalną w ocenie BICR)

Wykres 1.

Czas trwania odpowiedzi – badanie GARNET – data odcięcia 8 lipca 2019 r. [13]



### 5.1.2. Przeżycie wolne od progresji i przeżycie całkowite

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 27,6 mies. (trzecia analiza śródkresowa) mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 6,0 miesiąca (95% CI [4,1; 18,0]) (Wykres 2, Tabela 9). Mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Prawdopodobieństwo przeżycia w 24 miesiącu od rozpoczęcia leczenia wyniosło 60,5% (Tabela 9).

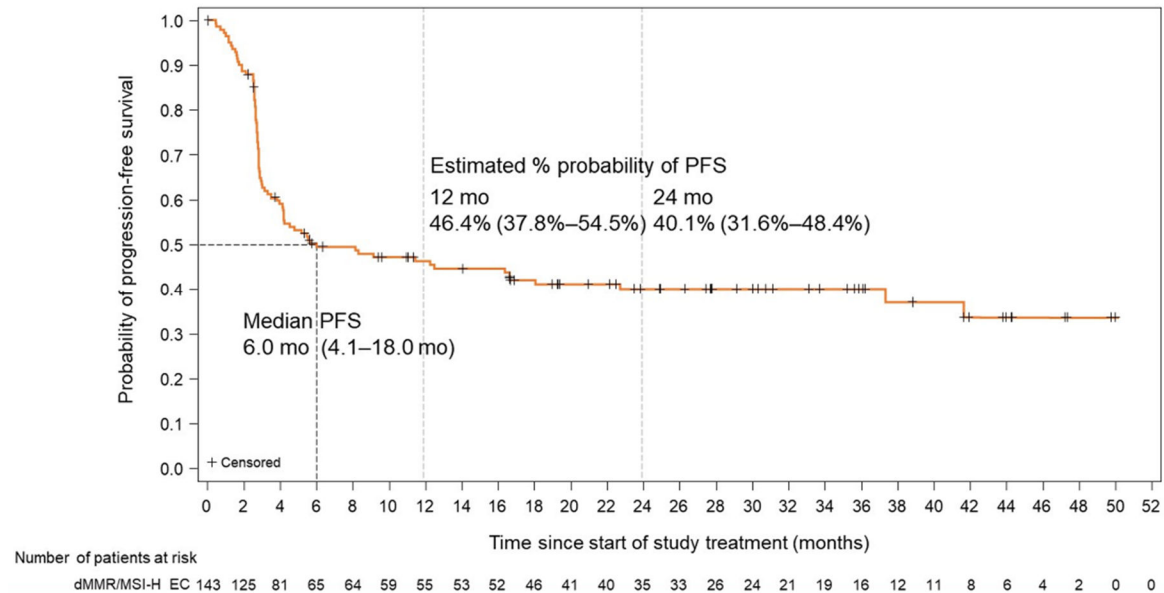
**Tabela 9.**  
Skuteczność dostarlimabu w monoterapii – badanie GARNET – data odcięcia 1. listopada 2021 r.

Punkt końcowy	GARNET [15, 16, 21]
<b>Ocena BICR, N = 143</b>	
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS) [mies.], mediana [95%CI]</b>	6,0 [4,1; 18,0]
	<b>w 6 mies.</b>
	49,5 [41,0; 57,5]
<b>Prawdopodobieństwo braku progresji, % [95%CI]</b>	<b>w 12 mies.</b>
	46,4 [37,8; 54,5]
	<b>w 24 mies.</b>
	40,1 [31,6; 48,4]
<b>Przeżycie całkowite (OS) [mies.], mediana [95%CI]</b>	nieosiągnięta [27,1; bd]
	<b>w 12 mies.</b>
	73,3 [65,2; 79,8]
<b>Prawdopodobieństwo przeżycia, % [95%CI]</b>	<b>w 24 mies.</b>
	60,5 [51,5; 68,4]
<b>Punkty końcowe związane z odpowiedzią immunologiczną w ocenie badacza, N = 152<sup>a</sup></b>	
<b>Przeżycie wolne od progresji (PFS) [mies.], mediana [95%CI]</b>	11,2 [5,6; 18,0]
	<b>w 6 mies.</b>
	56,5 [48,0; 64,0]
<b>Prawdopodobieństwo braku progresji, % [95%CI]</b>	<b>w 12 mies.</b>
	48,6 [40,3; 56,5]

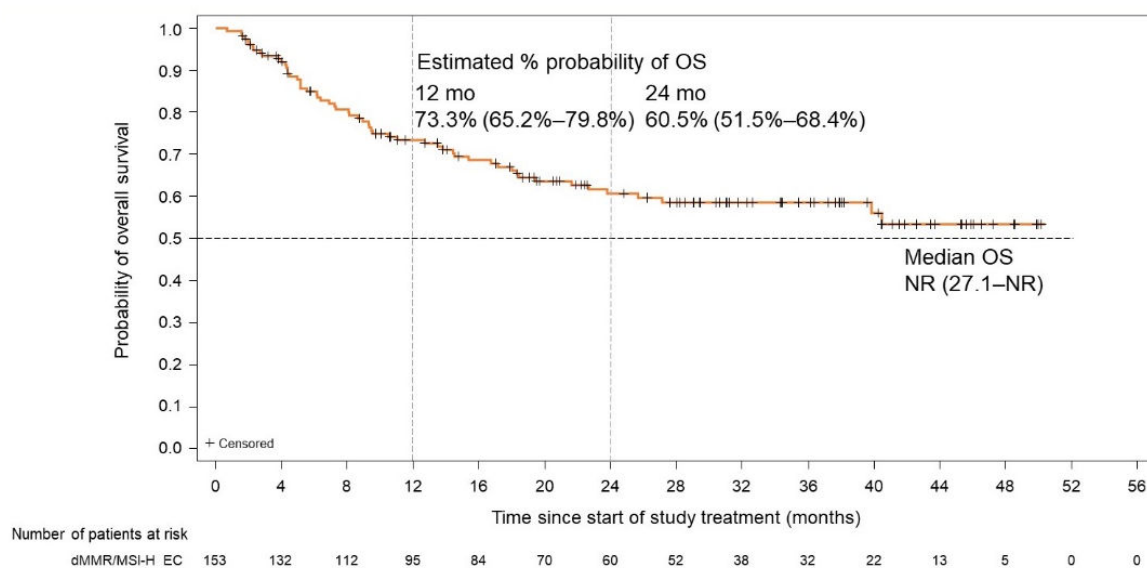
a) Dane 152 pacjentek z mierzalną chorobą w *baseline* w ocenie badacza (z których 9 pacjentek miało chorobę niemierzalną w ocenie BICR).

Na wykresach poniżej (Wykres 2, Wykres 3) zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego na dzień odcięcia danych 1 listopada 2021 r. [16].

**Wykres 2.**  
Przeżycie wolne od progresji – badanie GARNET – data odcięcia 1 listopad 2021 r.



**Wykres 3.**  
**Przeżycie całkowite – badanie GARNET – data odcięcia 1 listopada 2021 r.**

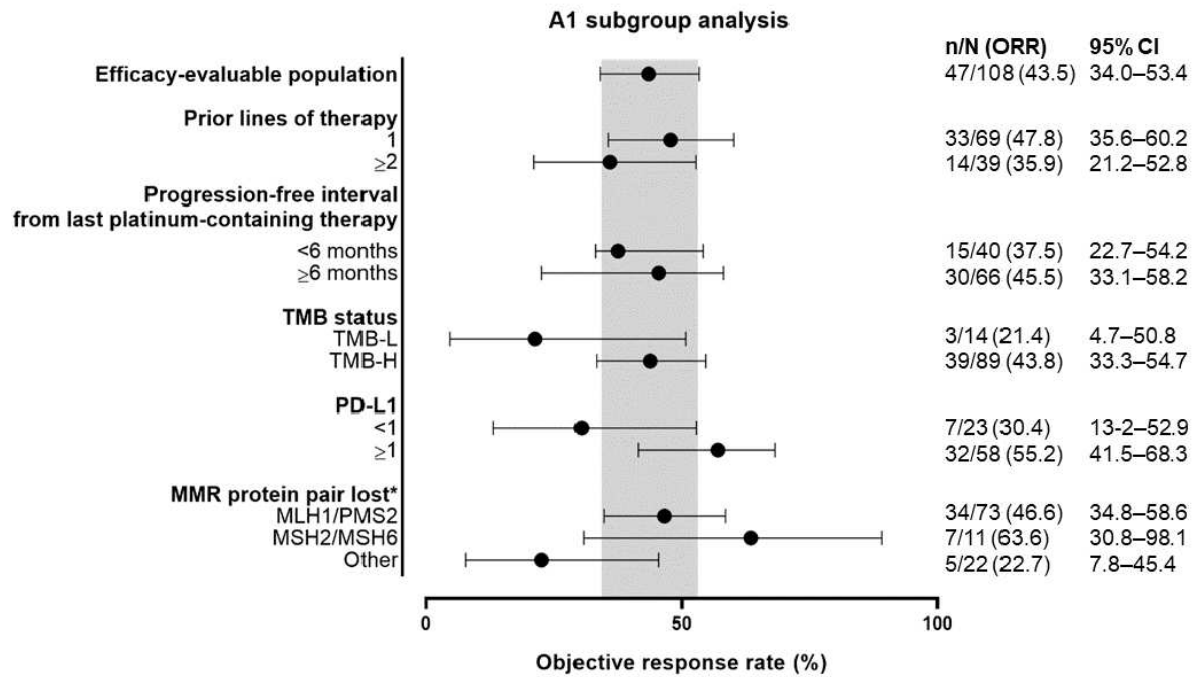


### 5.1.3. Analiza w podgrupach

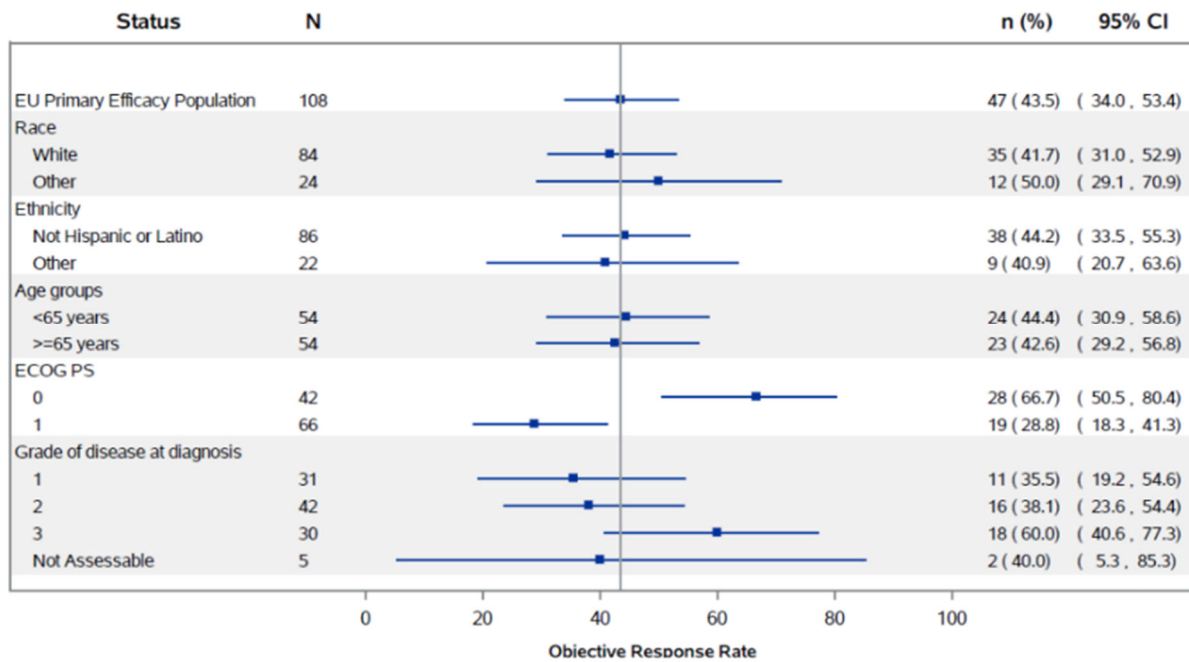
Wyniki analiz dla podgrup (data odcięcia 1 marca 2020 r. oraz 1 listopada 2021 r.) w zakresie ORR były zgodne z pierwotnymi wynikami skuteczności dla całej populacji. Wyniki były spójne we wszystkich podgrupach, jedynym wyjątkiem była podgrupa pacjentek ze stopniem sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji ECOG, gdzie zaobserwowano znaczną różnicę w ORR między stopniem 0 w skali ECOG (ORR = 67% u 42 pacjentek) a stopniem 1 w skali ECOG (ORR = 30% u 66 pacjentek) (Wykres 4; Wykres 5; Wykres 6; Wykres 7 oraz Tabela 10).

Analizy w podgrupach były przeprowadzone na niewielkich próbach pacjentek, co za tym idzie wyniki nie osiągnęły statystycznej istotności (poza stopniem sprawności ECOG) i należy je interpretować z ostrożnością.

**Wykres 4.**  
**Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [14]**

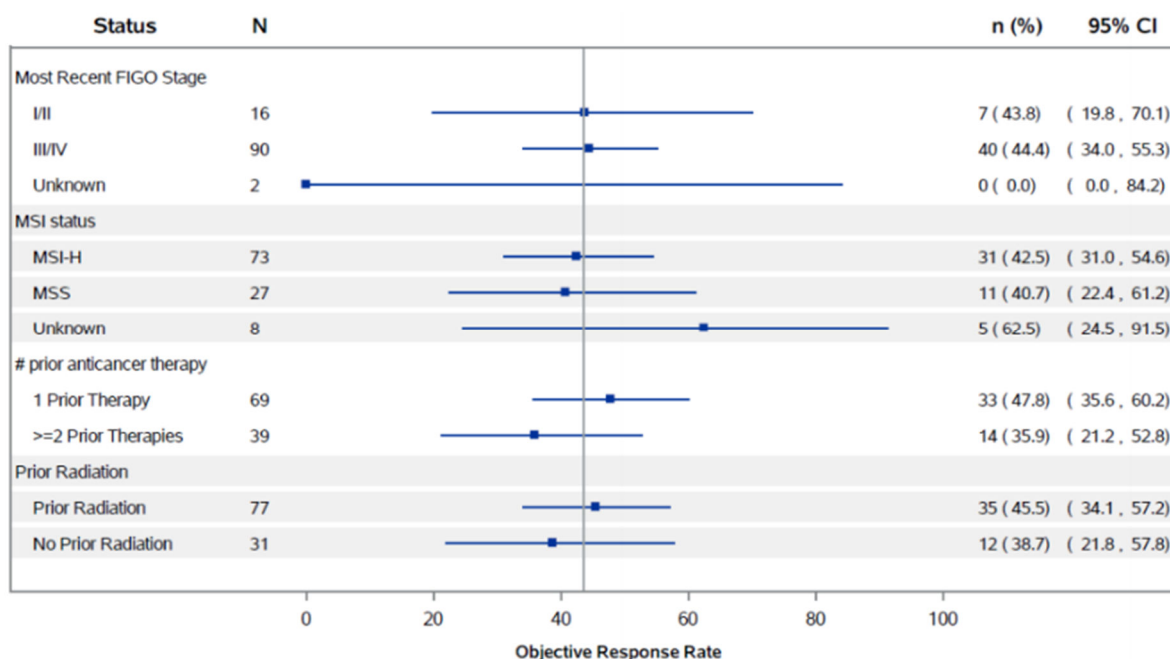


**Wykres 5.**  
**Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [17]**



Wykres 6.

Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [17]



Wykres 7.

Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [17]

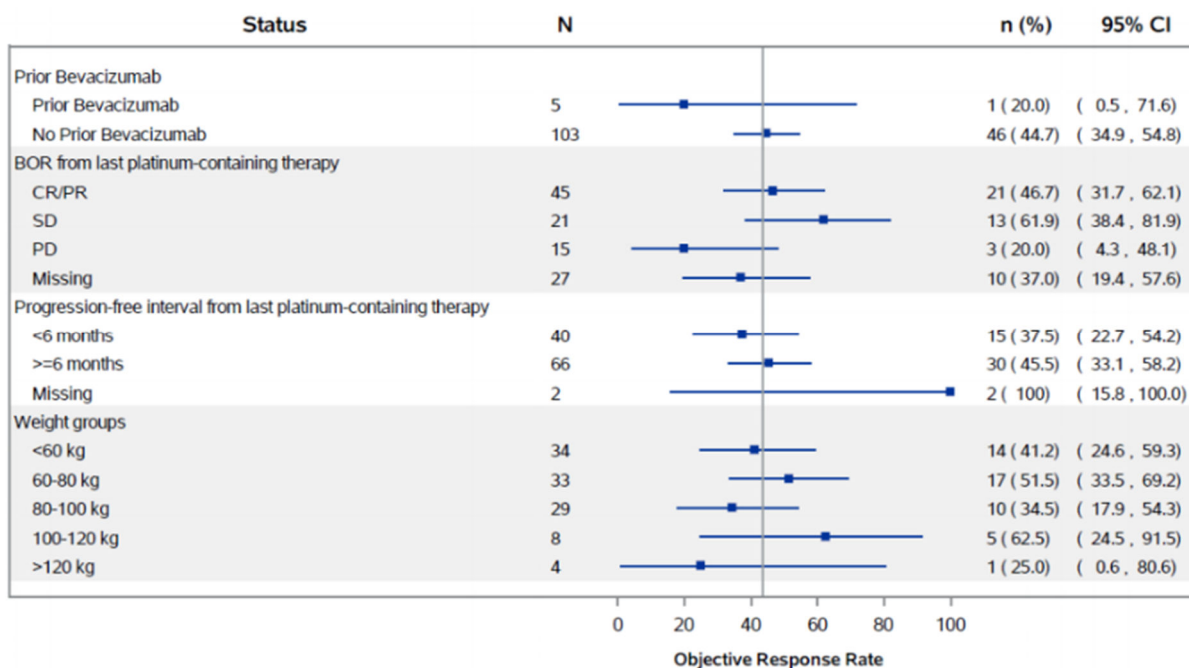


Tabela 10.

Analiza w podgrupach w zakresie ORR – badanie GARNET

Populacja	ORR	
	n/N (%)	[95% CI]
data odcięcia 1 marca 2020 r., N = 108 [14, 17]		

Populacja		ORR	
		n/N (%)	[95% CI]
<b>Ogółem</b>		47/108 (43,5)	[34,0; 53,4]
<b>Grupa wiekowa [lata]</b>	<65	24/54 (44,4)	[30,9; 58,6]
	≥65	23/54 (42,6)	[29,2; 56,8]
<b>Masa ciała [kg]</b>	<60	14/34 (41,2)	[24,6; 59,3]
	60–80	17/33 (51,5)	[33,5; 69,2]
	80–100	10/29 (34,5)	[17,9; 54,3]
	100–120	5/8 (62,5)	[24,5; 91,5]
	>120	1/4 (25,0)	[0,6; 80,6]
		brak danych	0/0 (0,0)
<b>Rasa</b>	biała	35/84 (41,7)	[31,0; 52,9]
	inna	12/24 (50,0)	[29,1; 70,9]
<b>Przynależność etniczna</b>	inna niż hiszpańskojęzyczna lub latynoska	38/86 (44,2)	[33,5; 55,3]
	inna	9/22 (40,9)	[20,7; 63,6]
<b>Status wg ECOG</b>	0	28/42 (66,7)	[50,5; 80,4]
	1	19/66 (28,8)	[18,3; 41,3]
<b>Stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy</b>	1	11/31 (35,5)	[19,2; 54,6]
	2	16/42 (38,1)	[23,6; 54,4]
	3	18/30 (60,0)	[40,6; 77,3]
	niemożliwy do oceny	2/5 (40,0)	[5,3; 85,3]
<b>Ostatnio określony stopień wg FIGO</b>	I/II	7/16 (43,8)	[19,8; 70,1]
	III/IV	40/90 (44,4)	[34,0; 55,3]
	nieznany	0/2 (0,0)	[0,0; 84,2]
<b>Status MSI</b>	MSI-H	31/73 (42,5)	[31,0; 54,6]
	MSS	11/27 (40,7)	[22,4; 61,2]
	nieznany	5/8 (62,5)	[24,5; 91,5]
<b>TMB<sup>a</sup></b>	niski	3/14 (21,4)	[4,7; 50,8]
	wysoki	39/89 (43,8)	[33,3; 54,7]
<b>PD-L1</b>	<1	7/23 (30,4)	[13,2; 52,9]
	≥1	32/58 (55,2)	[41,5; 68,3]
<b>Utrata pary białek MMR<sup>b</sup></b>	MLH1/PMS2	34/73 (46,6)	[34,8; 58,6]
	MSH2/MSH6	7/11 (63,6)	[30,8; 98,1]
	inne	5/22 (22,7)	[7,8; 45,4]
<b>Liczba poprzednich terapii</b>	1	33/69 (47,8)	[35,6; 60,2]
	≥2	14/39 (35,9)	[21,2; 52,8]
<b>Wcześniejsza RTH</b>	TAK	35/77 (45,5)	[34,1; 57,2]
	NIE	12/31 (38,7)	[21,8; 57,8]
<b>Wcześniejsze leczenie bewacyzumabem</b>	TAK	1/5 (20,0)	[0,5; 71,6]
	NIE	46/103 (44,7)	[34,9; 54,8]
<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.]</b>	<6	15/40 (37,5)	[22,7; 54,2]
	≥6	30/66 (45,5)	[33,1; 58,2]
	brak danych	2/2 (100)	[15,8; 100,0]
<b>BOR od ostatniego leczenia platyną</b>	CR/PR	21/45 (46,7)	[31,7; 62,1]
	SD	13/21 (61,9)	[38,4; 81,9]



Populacja		ORR	
		n/N (%)	[95% CI]
PD		3/15 (20,0)	[4,3; 48,1]
brak danych		10/27 (37,0)	[19,4; 57,6]
data odcięcia 1 listopada 2021 r., N = 143 [22]			
Ogółem		65/143 (45,5)	[37,1; 54,0]
Grupa wiekowa [lata]	<65	32/68 (47,1)	[34,8; 59,6]
	≥65	33/75 (44,0)	[32,5; 55,9]
BMI <sup>c</sup> [kg/m <sup>2</sup> ]	<25	21/46 (45,7)	[30,9; 61,0]
	25–29,9	16/30 (53,3)	[34,3; 71,7]
	≥30	27/64 (42,2)	[29,9; 55,2]
Liczba poprzednich terapii	1	40/90 (44,4)	[34,0; 55,3]
	≥2	25/53 (47,2)	[33,3; 61,4]
Podtyp histologiczny	rak endometrium typu I – endometrioidalny G1 / 2	40/92 (43,5)	[33,2; 54,2]
	rak endometrium typu II	24/49 (49,0)	[34,4; 63,7]
	rak surowiczny	3/7 (42,9)	[9,9; 81,6]
	rak endometrioidalny G3	10/21 (47,6)	[25,7; 70,2]
	rak mieszany	5/7 (71,4)	[29,0; 96,3]
	nieokreślony	2/4 (50,0)	[6,8; 93,2]
	rak jasnokomórkowy	1/1 (100,0)	[2,5; 100,0]
	rak niezróżnicowany	2/4 (50,0)	[6,8; 93,2]
	rak płaskonabłonkowy	1/1 (100,0)	[2,5; 100,0]
	rak endometrium inny niż wymienione	0/4 (0)	[0,0; 60,2]
nieznany	1/2 (50,0)	[1,3; 98,7]	

BOR (ang. *best overall response*) – najlepsza odpowiedź całkowita; ECOG – skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*; FIGO – grupy ryzyka według *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; MSI-H – wysoka niestabilność mikrosatelitarna; MSS – stabilność mikrosatelitarna

a) Biomarker TMB (ang. *tumor mutational burden*) – obciążenie mutacjami, zdefiniowane jako wysokie w przypadku ≥10 mutacji/Mb; b) Uwzględniono 106 pacjentów ze znanym statusem MMR; c) Brak informacji nt. wskaźnika masy ciała BMI u 3 pacjentów.

#### 5.1.4. Jakość życia

W badaniu GARNET jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza EORTC-QLQ-C30, w ramach analizy eksploracyjnej.

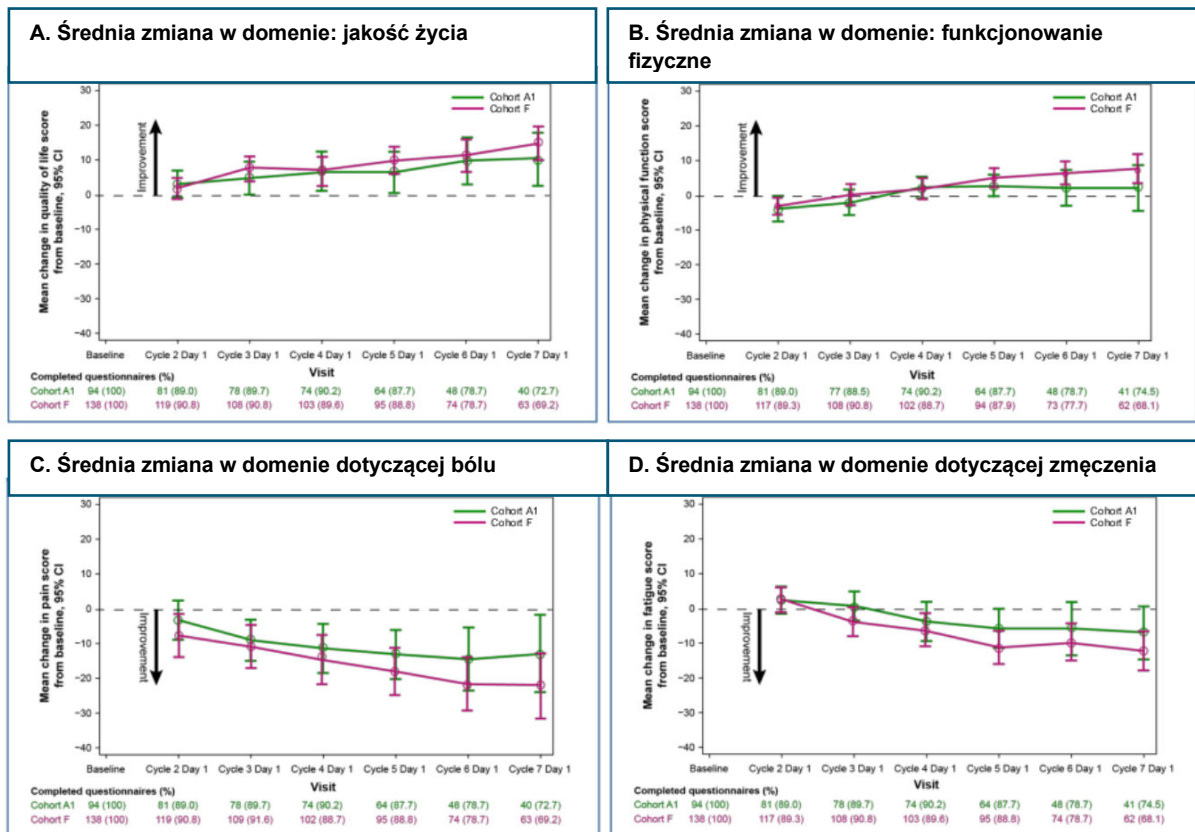
W publikacji Kristeleit 2022 [18, 19] przedstawiono wyniki dla drugiej analizy śródkresowej (data odcięcia 01.03.2020 r.), w której uwzględniono wyniki 88 ze 126 pacjentek, które otrzymały co najmniej 1 dawkę dostarlimabu, i dla których dostępne były dane. Wskaźnik kompletności danych wyniósł powyżej 95,5% w 7 cyklu leczenia i w żadnej, pojedynczej domenie nie był niższy niż 90,9%.

Dla domen: funkcjonowanie fizyczne, jakość życia oraz objawy związane z chorobą w zakresie bólu i zmęczenia przeprowadzono wieloelementowe analizy opisowe, w tym ocenę zmiany w stosunku do stanu wyjściowego. Z kolei dla objawowych AE i tolerancji leczenia (nudności, wymioty, zaparcia,

biegunka, zmęczenie) przeprowadzono analizy na podstawie pojedynczych pytań odnoszących się do danego objawu. Zestawienie dostępnych wyników przedstawiono w postaci tabelarycznej (Tabela 11).

Pacjentki z rakiem endometrium z dMMR / MSI-H (kohorta A1) doświadczyły poprawy jakości życia w stosunku do stanu wyjściowego, począwszy od 2. cyklu leczenia dostarlimabem. Poprawa w zakresie funkcjonowania fizycznego utrzymywała się powyżej wartości wyjściowych począwszy od 4. cyklu leczenia. Pacjentki doświadczały również poprawy w zakresie objawów bólowych i zmęczenia (Rysunek 4).

**Rysunek 4.**  
Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w badaniu GARNET [18]



Kohorta A1 – rak endometrium z dMMR / MSI-H  
Kohorta F – raki dMMR / MSI-H inne niż rak endometrium

W odniesieniu do 10 objawowych AE (duszności, ból, bezsenność, zmęczenie, problemy finansowe, utrata apetytu, nudności, wymioty, zaparcia, biegunka) wyniki wg EORTC-QLQ-C30 nie zmieniły się lub uległy poprawie u ponad 75% pacjentek, począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia dostarlimabem. Poprawę raportowano u 5–33% pacjentek. Mniej niż 25% chorych doświadczyło pogorszenia w odniesieniu do objawowych AE w stosunku do wartości wyjściowych (Rysunek 5).

Wyniki oceny wg EORTC-QLQ-C30 przedstawiono ponadto w podgrupach pacjentek w zależności od odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST. Pacjentki podzielono na 3 grupy: z umiarkowaną

poprawą, brakiem zmian i umiarkowanym pogorszeniem wg kryteriów RECIST. Wyniki analizy wskazują na poprawę jakości życia obserwowaną we wszystkich domenach, niezależnie od odpowiedzi pacjentki na leczenie oceniane wg kryteriów RECIST. U pacjentek z umiarkowaną poprawą wg RECIST mediana procentowej poprawy jakości życia wahała się w zakresie od 33% dla duszności do 90% dla nudności i wymiotów. Pacjentki ze stabilną chorobą wg RECIST raportowały poprawę jakości życia w zakresie od 16% dla duszności do 95% dla biegunki. Poprawa jakości życia we wszystkich domenach nastąpiła również w grupie z umiarkowanym pogorszeniem choroby wg RECIST – od 29% w domenie funkcjonowanie fizyczne i ból do 90% dla nudności (Tabela 11).

**Rysunek 5.**  
Zmiana w zakresie doświadczanych AE w stosunku do wartości wyjściowych na podstawie wyniku kwestionariusza ERTC-QLQ-C30 [19]

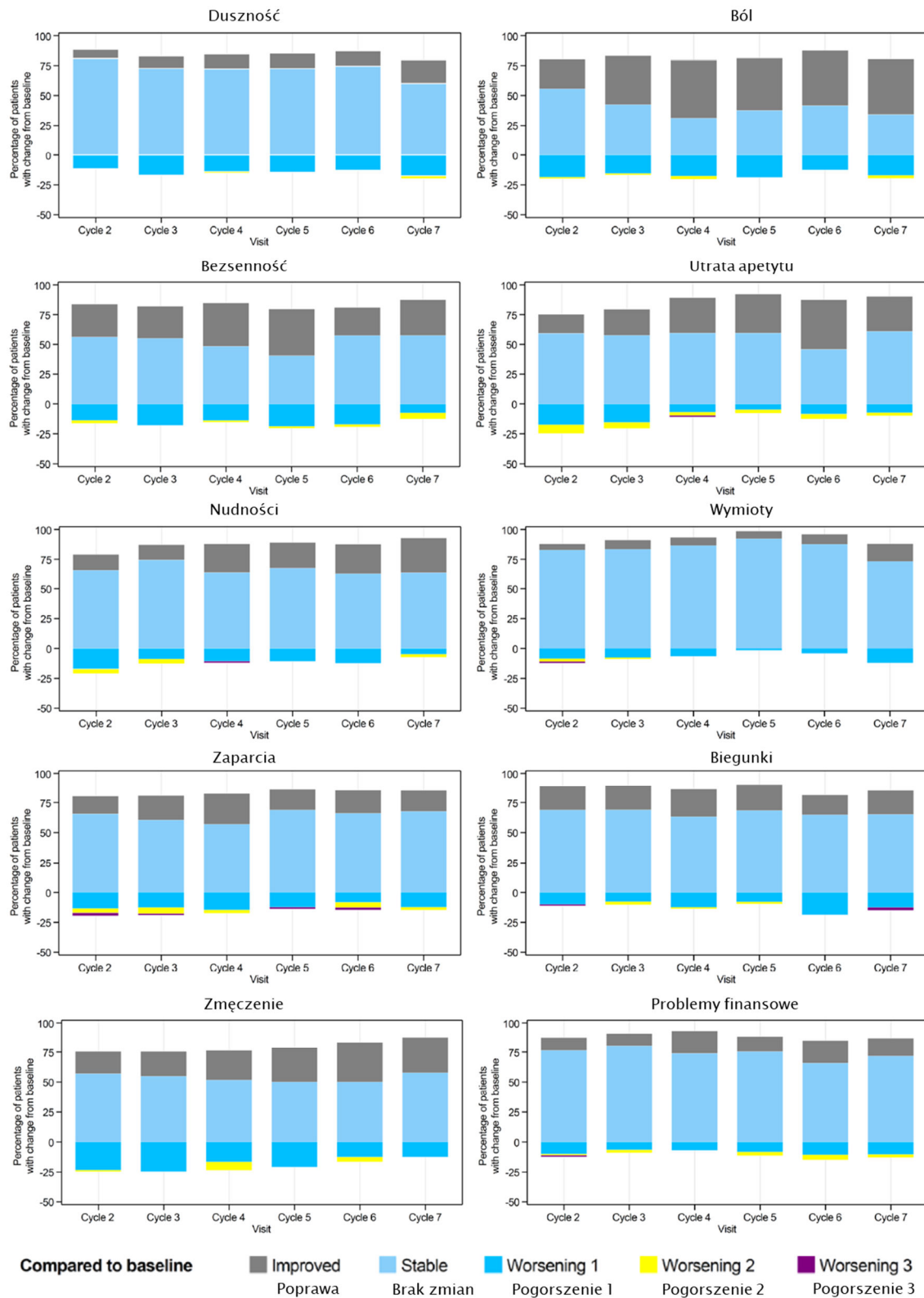


Tabela 11.  
Jakość życia oceniana z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 – badanie GARNET (data odcięcia 1 marca 2020 r.) [19]

Parametr, N = 88	Mediana okresu obserwacji 16,3 mies.			
	Średnia zmiana względem <i>baseline</i> z dostosowaniem	Mediana zmiany względem <i>baseline</i> [skumulowany %] <sup>a</sup>		
		Umiarkowana poprawa wg RECIST	Brak zmian wg RECIST	Umiarkowane pogorszenie wg RECIST
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny czynnościowej)</b>				
Globalna ocena stanu zdrowia		-	-	-
Funkcjonowanie emocjonalne	poprawa począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia	65,22	59,52	75,00
Funkcjonowanie społeczne		57,97	78,57	73,08
Funkcjonowanie fizyczne	spadek poniżej wartości <i>baseline</i> w 2. i 3. cyklu leczenia, a następnie powrót do wartości początkowych w okresie od 3. do 7. cyklu leczenia	75,00	71,43	28,85
Funkcjonowanie w rolach życiowych		60,87	75,00	34,62
Funkcjonowanie poznawcze	nie obserwowano zmian	81,88	42,86	80,77
<b>EORTC QLQ-C30 (skala oceny objawowej)</b>				
Ból	poprawa począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia	53,62	47,62	28,85
Nudności i wymioty	poprawa począwszy od 4. do 7. cyklu leczenia	89,86	33,33	65,38
Zmęczenie		33,33	42,86	71,15
<b>EORTC QLQ-C30 (ocena poszczególnych objawów)</b>				
Bezsenna noc	poprawa począwszy od 2. do 7. cyklu leczenia	76,81	65,00	46,15
Utrata apetytu	poprawa począwszy od 4. do 7. cyklu leczenia	71,01	61,90	84,62
Zaparcia		92,75	80,00	86,54
Problemy finansowe	nie obserwowano zmian	51,47	90,00	88,46
Duszność		49,28	15,79	84,00
Biegunka	nieznaczna poprawa począwszy od cyklu 2., następnie pogorszenie w 6. i 7. cyklu leczenia	55,07	95,24	90,00

a) Ocena przeprowadzona w podgrupach wyszczególnionych w oparciu o odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST.

## 5.2. Profil bezpieczeństwa dostarlimabu

Dane do oceny bezpieczeństwa terapii dostarlimabem pochodzą z analizy przeprowadzonej w czasie trwania badania GARNET w grupie 129 pacjentek (data odcięcia 1 marca 2020 r.) lub 153 pacjentek (data odcięcia 1 listopada 2021 r.) z kohorty A1 [14–17, 20]. Mediana czasu obserwacji wynosiła odpowiednio 16,3 lub 27,6 miesiąca. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia (TEAE) były: nudności, biegunka, niedokrwistość, zmęczenie oraz astenia (Tabela 13). Ciężkie AE wystąpiły u 34,1% pacjentów. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem (Tabela 12).

Tabela 12.  
Bezpieczeństwo dostarlimabu w monoterapii – badanie GARNET [14–17, 20]

Punkt końcowy, n (%)	Data odcięcia 1. marca 2020 r.				Data odcięcia 1. listopada 2021 r.			
	OI [mediana]: 16,3 mies.				OI [mediana]: 27,6 mies.			
	ogółem	związanie z odpowiedzią immunologiczną	w stopniu ≥3	związanie z odpowiedzią immunologiczną w stopniu ≥3	ogółem	związanie z odpowiedzią immunologiczną	w stopniu ≥3	związanie z odpowiedzią immunologiczną w stopniu ≥3
<b>AE ogółem</b>	123 (95,3)	47 (36,4)	62 (48,1)	bd	152 (99,3)	58 (38,7) <sup>b</sup>	87 (56,9)	20 (13,3) <sup>b</sup>
<b>SAE ogółem</b>	44 (34,1)	10 (7,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>SAE związane z leczeniem</b>	12 (9,3)	bd	bd	bd	18 (11,8)	bd	bd	bd
<b>TEAE związane z leczeniem (TRAE)</b>	82 (63,6)	bd	17 (13,2)	bd	108 (70,6)	42 (27,5)	27 (17,6)	16 (10,5)
<b>TEAE prowadzące do przerwania terapii</b>	15 (11,6)	bd	bd	bd	bd	14 (9,3) <sup>b</sup>	bd	bd
<b>TRAE prowadzące do przerwania terapii</b>	5 (3,9)	bd	bd	bd	13 (8,5)	bd	bd	bd
<b>Zgon związany z leczeniem</b>	0 (0) <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Reakcje w miejscu podania IV</b>	0 (0)	0 (0)	-	-	bd	bd	bd	bd

a) 27,9% pacjentek zmarło, najwięcej (24,0%) z powodu progresji choroby 3,9% pacjentek zmarło na skutek zdarzeń niepożądanych tj. zapalenie płuc, posocznica, wstrząs, zachtystowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem DOS [17]; b) Dane dla N = 150 pacjentów z publikacji Berton 2022 [20]

Tabela 13.  
Bezpieczeństwo dostarlimabu w monoterapii, szczegółowe AE – badanie GARNET

Punkt końcowy, n (%)	GARNET [14–17, 20] (N = 129 lub N = 153)							
	OI: 16,3 (9,5–22,1) <sup>a</sup> lub 27,6 mies.							
	TEAE				TRAE			
	Ogółem	irTEAE	w st. ≥3	irTEAE w st. ≥3	Ogółem	irTRAE	w st. ≥3	irTRAE w st. ≥3
Gorączka, dreszcze	14 (10,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Biegunka	36 (27,9)	11 (8,5)	3 (2,3)	bd	25 (16,3)	6 (4,7)	3 (2,0)	2 (1,6)
Zaparcia	25 (19,4)	bd	bd	bd	bd	bd	1 (0,8)	bd
Nudności	42 (32,6)	bd	bd	bd	19 (12,4)	bd	0 (0)	bd
Wymioty	24 (18,6)	bd	bd	bd	5 (3,9)	bd	bd	bd
Obniżony apetyt	16 (12,4)	bd	bd	bd	5 (3,9)	bd	bd	bd
Zmęczenie	32 (24,8)	bd	bd	bd	21 (13,7)	bd	1 (0,7)	bd
Astenia	28 (21,7)	bd	bd	bd	24 (15,7)	bd	bd	bd
Niedokrwistość	35 (27,1)	bd	19 (14,7)	bd	9 (7,0)	bd	7 (4,6)	bd
Niedoczynność tarczycy	bd	13 (8,7) <sup>c</sup>	bd	bd	9 (7,0)	8 (6,2)	bd	bd
Nadczynność tarczycy	bd	4 (3,1)	bd	bd	bd	3 (2,3)	bd	bd
Niedoczynność nadnerczy	bd	bd	bd	bd	bd	1 (0,8)	bd	bd
Zapalenie płuc	bd	bd	3 (2,3)	2 (1,3) <sup>c</sup>	bd	bd	2 (1,3)	2 (1,3)
Zapalenie okrężnicy	bd	3 (2,3)	bd	bd	bd	3 (2,3)	2 (1,6)	2 (1,6)
Zapalenie trzustki	bd	bd	bd	bd	bd	1 (0,8)	bd	bd
Infekcja dróg moczowych	20 (15,5)	bd	3 (2,3)	bd	bd	bd	bd	bd
Posocznica	bd	bd	4 (3,1)	bd	bd	bd	bd	bd
Kaszel	21 (16,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Wysypka	13 (10,1)	bd	bd	bd	7 (5,4)	1 (0,8) <sup>b</sup>	bd	bd



Punkt końcowy, n (%)	GARNET [14–17, 20] (N = 129 lub N = 153)							
	OI: 16,3 (9,5–22,1) <sup>a</sup> lub 27,6 mies.							
	TEAE				TRAE			
	Ogółem	irTEAE	w st. ≥3	irTEAE w st. ≥3	Ogółem	irTRAE	w st. ≥3	irTRAE w st. ≥3
Świąd	18 (14,0)	4 (3,1)	bd	bd	11 (8,5)	2 (1,6)	bd	bd
Ból stawów	20 (15,5)	10 (6,7) <sup>c</sup>	bd	bd	11 (8,5)	bd	bd	bd
Ból mięśni	14 (10,9)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ból brzucha	21 (16,3)	bd	7 (5,4)	bd	bd	bd	bd	bd
Ból pleców	19 (14,7)	bd	4 (3,1)	bd	bd	bd	bd	bd
Zator tętnicy płucnej	bd	bd	4 (3,1)	bd	bd	bd	1 (0,8)	bd
Nadciśnienie	bd	bd	3 (2,3)	bd	bd	bd	1 (0,8)	bd
Hiponatremia	bd	bd	5 (3,9)	bd	bd	bd	bd	bd
Obrzęk obwodowy	13 (10,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ostre uszkodzenie nerki	bd	bd	4 (3,1)	bd	bd	bd	bd	bd
AST powyżej górnej granicy normy	bd	3 (2,3)	bd	1 (0,7) <sup>c</sup>	4 (3,1)	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)
ALT powyżej górnej granicy normy	bd	4 (3,1)	3 (2,3)	4 (2,7) <sup>c</sup>	5 (3,9)	3 (2,3)	3 (2,0)	3 (2,0)
Amylaza powyżej górnej granicy normy	bd	3 (2,3)	bd	bd	5 (3,9)	3 (2,3)	1 (0,7)	1 (0,8)
Lipaza powyżej górnej granicy normy	bd	4 (3,1)	3 (2,3)	bd	bd	4 (3,1)	3 (2,0)	3 (2,3)
Transaminaza powyżej górnej granicy normy	bd	3 (2,3)	bd	bd	bd	2 (1,6)	2 (1,6)	2 (1,6)
Kreatynina powyżej górnej granicy normy	bd	4 (3,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hiperglikemia	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (0,7)	bd

Kolorem fioletowym zaznaczono dane pochodzące z 3. analizy śródkresowej (data odcięcia 1 listopada 2021 r.)

a) Mediana czasu ekspozycji na DOS wyniosła 26 (3–139) tyg. tj. 6 (0,7–32,1) mies.; b) Wysypka liszajowata; c) Dane dla N = 150 pacjentów z publikacji Berton 2022 [20]  
ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; IV – droga dożylna.

## 5.3. Wyniki porównania dostarlimabu z BSC

### 5.3.1. Skuteczność

#### 5.3.1.1. WSKAŹNIK ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 45,5% pacjentek leczonych dostarlimabem, podczas gdy u chorych będących na terapii CTH ogólną odpowiedź stwierdzono u zaledwie 12,3% pacjentek z badania KEYNOTE-775 (chore ze statusem dMMR/MSI-H) oraz u 16,8% chorych z pozostałych badań (populacja ogólna). U chorych leczonych dostarlimabem w porównaniu z BSC znacznie wyższe były zarówno wskaźniki odpowiedzi całkowitej, jak i odpowiedzi częściowej (Tabela 14).

Mediana czasu trwania odpowiedzi u pacjentek leczonych dostarlimabem nie została osiągnięta w analizowanym okresie obserwacji. Z kolei w badaniach dla BSC mediana czasu trwania odpowiedzi najczęściej wahała się w zakresie 4–6 mies. Należy również podkreślić, że górna granica przedziału ufności wyniku dla dostarlimabu (47,2+ mies.) znacznie przewyższa górne zakresy wyników z badań dla BSC (do 24,2 mies.), co świadczy o znacznie dłuższych odpowiedziach uzyskiwanych przez pacjentki leczone dostarlimabem w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi BSC (Tabela 14).

Wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach zaprezentowano w Aneks G.

**Tabela 14.**  
Zestawienie wyników skuteczności DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – wskaźniki odpowiedzi na leczenie

	Populacja dMMR / MSI-H		Populacja ogólna	
	DOS	BSC (DOX/PAC)	BSC	BSC – analiza wrażliwości z wykluczeniem badań dla IFO
<b>Punkt końcowy</b>	<b>GARNET [15, 16]</b>	<b>KEYNOTE-775 [29, 30, 35]</b>	<b>KEYNOTE-775 [29, 30, 34, 35] IXAMPLE2 [36, 37] Homesley 2008 [38] Lincoln 2003 [39] Lissoni 1996 [40] Woo 1996 [41] Vandenput 2012 [42] Pawinski 1999 [43] Sutton 1994 [44]</b>	<b>KEYNOTE-775 [29–31, 33–35] IXAMPLE2 [36, 37] Homesley 2008 [38] Lincoln 2003 [39] Lissoni 1996 [40] Woo 1996 [41] Vandenput 2012 [42]</b>
<b>N</b>	<b>143</b>	<b>65</b>	<b>810</b>	<b>762</b>
<b>Okres obserwacji [mediana]</b>	27,6	bd <sup>a</sup>	bd <sup>b</sup>	bd <sup>b</sup>
<b>ORR, n (%) / [95%CI]</b>	65 (45,5) / [37,1; 54,0] <sup>a</sup>	8 (12,3) / [5,5; 22,8]	132/785 (16,8) / [bd]	127/737 (17,2) / [bd]
<b>CR, n (%) / [95%CI]</b>	23 (16,1)	2 (3,1) / [<1; 11]	17/753 (2,3) / [bd]	17/737 (2,3) / [bd]
<b>PR, n (%) / [95%CI]</b>	42 (29,4)	6 (9,2) / [3; 19]	110/753 (14,6) / [bd]	110/737 (14,9) / [bd]

	Populacja dMMR / MSI-H		Populacja ogólna	
	DOS	BSC (DOX/PAC)	BSC	BSC – analiza wrażliwości z wykluczeniem badań dla IFO
<b>Punkt końcowy</b>	<b>GARNET [15, 16]</b>	<b>KEYNOTE-775 [29, 30, 35]</b>	<b>KEYNOTE-775 [29, 30, 34, 35] IXAMPLE2 [36, 37] Homesley 2008 [38] Lincoln 2003 [39] Lissoni 1996 [40] Woo 1996 [41] Vandenput 2012 [42] Pawinski 1999 [43] Sutton 1994 [44]</b>	<b>KEYNOTE-775 [29–31, 33–35] IXAMPLE2 [36, 37] Homesley 2008 [38] Lincoln 2003 [39] Lissoni 1996 [40] Woo 1996 [41] Vandenput 2012 [42]</b>
<b>N</b>	<b>143</b>	<b>65</b>	<b>810</b>	<b>762</b>
<b>SD, n (%) / [95%CI]</b>	21 (14,7)	28 (43,1) / [31; 56]	259/709 (36,5) / [bd]	254/693 (36,7) / [bd]
<b>PD, n (%) / [95%CI]</b>	51 (35,7)	15 (23,1) / [14; 35]	218/709 (30,7) / [bd]	207/693 (29,9) / [bd]
<b>DCR (CR+PR+SD), n (%) / [95%CI]</b>	86 (60,1) / [51,6; 68,2]	31 (47,7) / [35,1; 60,5]	340/709 (48,0) / [bd]	335/693 (48,3) / [bd]
<b>DOR [mies.], mediana (zakres)</b>	Nieosiągnięta (1,2+–47,2+)	4,1 (1,9–15,6)	5,7 (0,0–24,2) (KEYNOTE-775) 4,2 (Lincoln 2003) 4,5 (2–5,5) <sup>c</sup> (Homesley 2008) 6 (3–7) (Woo 1996)	5,7 (0,0–37,1) (KEYNOTE-775) 4,2 (Lincoln 2003) 4,5 (2–5,5) <sup>c</sup> (Homesley 2008) 6 (3–7) (Woo 1996)

**ORR** – wskaźnik odpowiedzi obiektywnych; **CR** – odpowiedź ca kowita; **PR** – odpowiedź częściowa; **SD** – choroba stabilna; **PR** – progresja choroby; **DCR** – wskaźnik kontroli choroby; **DOR** – czas trwania odpowiedzi.

W analizie przedstawiono wyniki oceniane przez niezależną komisję wg kryteriów RECIST 1.1.

a) Dla ORR oraz DOR mediana okresu obserwacji w całej grupie przyjmującej CTH wynosiła 12,2 mies., a dla pozostałych punktów końcowych – 10,7 mies.

b) W większości badań podawano jedynie informację na temat liczby przyjętych cykli CTH, szczegółowe dane zestawiono w Aneksie w Tabeli 49.

c) Średnia (zakres)

### 5.3.1.2. PRZEŻYCIE WOLNE OD PROGRESJI I PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentek leczonych dostarlimabem wyniosła 6 miesięcy (95% CI: [4,1; 18,0]), z kolei u pacjentek leczonych BSC mediana ta była niższa i wynosiła 3,7 mies. (95%CI: [3,1; 4,4]) w badaniu KEYNOTE-775 (chore ze statusem dMMR/MSI-H) (Tabela 15). Podobnie niskie wartości parametru PFS raportowano także w populacji ogólnej leczonych BSC (do 4 mies.) za wyjątkiem pojedynczego niewielkiego badania, w którym mediana PFS wyniosła 8 mies.

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentek leczonych dostarlimabem nie została do tej pory osiągnięta, zaś dolna granica przedziału ufności wynosi 27,1 mies. Dla porównania, w badaniu KEYNOTE-775, w podgrupie chorych z dMMR/MSI-H mediana przeżycia całkowitego wynosiła zaledwie 8,6 mies. z 95-procentowym przedziałem ufności wynoszącym 5,5 do 12,9 mies. (Tabela 15). W populacji ogólnej raportowana mediana OS była również stosunkowo krótka i mieściła się w zakresie od 9 do 12 mies.

**Tabela 15.**  
Zestawienie wyników skuteczności DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – PFS i OS

Akronim badania	Interwencja	Populacja	Okres obserwacji	N	PFS [mies.], mediana [95%CI]	OS [mies.], mediana [95%CI]
<b>Wyniki dla DOS</b>						
<b>GARNET [15, 16]</b>	DOS	dMMR/MSI-H	27,6 mies.	143	6,0 [4,1; 18,0]	Nieosiągnięta [27,1; bd]
<b>Wyniki dla BSC</b>						
<b>KEYNOTE-775 [29, 30, 34, 35]</b>	DOX/PAC	dMMR/MSI-H	bd <sup>a</sup>	65	3,7 [3,1; 4,4]	8,6 [5,5; 12,9]
<b>KEYNOTE-775 [29–31, 34, 35]</b>	DOX/PAC	ogólna	12,2	416	3,8 [3,6; 4,2]	11,9 [10,7; 13,3]
<b>IXAMPLE2 [36, 37]</b>	DOX/PAC	ogólna	bd	248	4,0 [2,7; 4,3]	12,3 [10,7; 15,4]
<b>Lincoln 2003 [39]</b>	PAC	ogólna	bd	44	bd	10,3 [bd]
<b>Lissoni 1996 [40]</b>	PAC	ogólna	bd	19	bd	bd <sup>b</sup>
<b>Vandenput 2012 [42]</b>	PAC+CAR	ogólna	bd	13	8 (6–10) <sup>c</sup>	9 (2–18) <sup>c</sup>

a) Mediana okresu obserwacji w całej grupie przyjmującej CTH wynosiła 10,7 mies.; b) OS u pacjentek z odpowiedzią na leczenie wyniosło >14 (4–17) mies.; c) Mediana (zakres).

### 5.3.1.3. JAKOŚĆ ŻYCIA

Wyniki dotyczące jakości życia dla BSC dostępne były jedynie w badaniu KEYNOTE-775.

Na podstawie wykresów zmian wyników EORTC QLQ-C30 (Rozdz. 5.1.4; Rysunek 4) z badania GARNET wnioskuje się, że terapia dostarlimabem pozwala na nieznaczną poprawę jakości życia w odniesieniu do wyniku ogólnego stanu zdrowia począwszy od 2. cyklu leczenia, podczas gdy w grupie leczonej BSC w badaniu KEYNOTE-775 ogólny status zdrowia po 12 tyg. uległ pogorszeniu względem stanu wyjściowego. Podobne wyniki obserwowano w odniesieniu do domeny funkcjonowanie fizyczne. Pacjentki leczone dostarlimabem doświadczyły nieznaczącej poprawy w tym zakresie począwszy od 4. cyklu leczenia, podczas gdy średni wynik chorych leczonych BSC wskazuje na ogólne pogorszenie funkcjonowania fizycznego względem wartości wyjściowych (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Porównanie wyników jakości życia dla DOS (badanie GARNET) i BSC (KEYNOTE-775)

Skala	BSC (DOX/PAC), N = 416		DOS, N = 88
	średnia zmiana vs baseline [CI 95%] <sup>a</sup>	interpretacja	interpretacja
<b>EORTC QLQ-C30</b>			
Ogólny status zdrowia	-6,98 [-9,63; -4,33]	pogorszenie	poprawa (począwszy od cyklu 2.)
Funkcjonowanie fizyczne	-9,10 [-11,37; -6,83]	pogorszenie	poprawa (począwszy od cyklu 4.)
QLQ EN24: objawy urologiczne	0,66 [-1,47; 2,79]	zwiększenie nasilenia	bd
EQ-5D VAS	-6,79 [-8,98; -4,60]	pogorszenie	bd

QLQ-EN24 – moduł kwestionariusza EORTC QLQ-C30 dotyczący raka endometrium  
Dla EORTC QLQ-C30 i EQ-5D VAS niższy wynik oznacza pogorszenie, dla QLQ-EN24 wyższy wynik oznacza zwiększenie nasilenia objawów  
a) Wynik dla średniej zmiany po 12 tyg. względem wartości wyjściowej

### 5.3.2. Bezpieczeństwo

Porównując wyniki uzyskane w badaniu GARNET z wynikami uzyskanymi w badaniach dla CTH wnioskuje się, że terapia dostarlimabem charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa. Odsetek pacjentek doświadczających TEAE oraz SAE był zbliżony we wszystkich badaniach. Jednak zdarzenia określone jako związane z leczeniem oraz zdarzenia o nasileniu co najmniej 3. stopnia raportowano ze znacznie mniejszą częstością u pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z pacjentkami będącymi na terapii CTH (Tabela 17).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii dostarlimabem należały: nudności, biegunka, niedokrwistość, zmęczenie i astenia. Z kolei najczęstszymi zdarzeniami w trakcie CTH były: niedokrwistość, nudności, neutropenia, łysienie i zmęczenie. W niektórych badaniach dla CTH raportowano ponadto neurotoksyczność, leukopenię, ból stawów i mięśni (Tabela 18 i Tabela 19).

Tabela 17.  
Zestawienie wyników bezpieczeństwa DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – AE ogółem

Punkt końcowy	DOS		DOX/PAC		PAC		PAC + CAR		IFO							
	GARNET [14–17]		KEYNOTE-775 [29, 30, 32, 34, 35]		IXAMPLE2 [36, 37]		Lincoln 2003 [39]		Lissoni 1996 [40]		Vandenput 2012 [42]		Pawinski 1999 [43]		Sutton 1994 [44]	
	OB: 16,3 (9,5–22,1) mies. <sup>a</sup> lub 27,6 mies.*		OB: 12,2 mies. <sup>c</sup>		OB: 29,6 (bd) mies.		OB: bd		OB: bd		OB: bd		OB: bd		OB: bd	
	N = 129 lub N = 153*		N = 388		N = 239		N = 48 <sup>d</sup>		N = 19		N = 12		N = 32 <sup>e</sup>		N = 47 <sup>e</sup>	
	ogółem	w stopniu ≥3	ogółem	w stopniu ≥3	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	
TEAE, n (%)	152 (99,3)*	87 (56,9)*	386 (99,5)	286 (73,7)	228 (95,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
SAE, n (%)	44 (34,1)	bd	118 (30,4)	bd	70 (29,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
TRAE, n (%)	108 (70,6)*	27 (17,6)*	364 (93,8)	233 (60,1)	215 (90,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
TEAE prowadzące do przerwania terapii, n (%)	15 (11,6)	bd	31 (8,0)	bd	37 (15,5)	bd	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	3 (9,4)	bd	bd	bd	bd	bd	
Zgon związany z leczeniem, n (%)	0 (0) <sup>ab</sup>		8 (2,1)		bd	1 (2,1)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	

OB – okres obserwacji; \* - wynik z badania GARNET dla 3. analizy śródkresowej (data odcięcia 01.11.2021 r.)

a) Mediana; b) 3,9% pacjentek zmarło na skutek AE, tj. zapalenie płuc, posocznica, wstrząs, zachyłkowe zapalenie płuc, wysięk opłucnowy. Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z leczeniem DOS; d) 1 z pacjentek nie była uprzednio leczona schematem CTH zawierającym platynę; c) Dla TEAE i TRAE w stopniu ≥3 mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2 mies., a dla pozostałych punktów końcowych – 10,7 mies.; e) 1 z pacjentek nie była uprzednio leczona schematem CTH zawierającym platynę; e) W badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa podano w odniesieniu do wszystkich pacjentek leczonych IFO, w tym również nieleczonych uprzednio CTH.

Tabela 18.

Zestawienie wyników bezpieczeństwa DOS i BSC (badanie KEYNOTE-775) w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – szczegółowe AE

Lp.	DOS				BSC (DOX/PAC)			
	GARNET [14–17]				KEYNOTE-775 [29, 30, 32, 34, 35]			
	OB: 16,3 (9,5–22,1) / 27,6 mies. <sup>a</sup> , N = 129 lub 153*				BI: 12,2 mies. <sup>b</sup> , N = 388			
5 najczęściej raportowanych AE (% pacjentów)								
	TEAE		TRAE		TEAE		TRAE	
	ogółem	w stopniu ≥3	ogółem	w stopniu ≥3	ogółem	w stopniu ≥3	ogółem	w stopniu ≥3
1.	Nudności (32,6)	Niedokrwistość (14,7)	Biegunka (16,3)*	Niedokrwistość (4,6)*	Niedokrwistość (48,7)	Neutropenia (26,0)	Nudności (40,5)	Neutropenia (24,5)
2.	Biegunka (27,9)	Ból brzucha (5,4)	Astenia (15,7)*	Biegunka (2,0)*	Nudności (46,4)	Niedokrwistość (15,5)	Niedokrwistość (38,7)	Zmniejszenie liczby neutrofilów (21,2)
3.	Niedokrwistość (27,1)	Hiponatremia (3,9)	Zmęczenie (13,7)*	Lipaza powyżej górnej granicy normy (2,0)*	Neutropenia (34,0)	Zmęczenie (3,1)	Neutropenia (32,7)	Niedokrwistość (11,1)
4.	Zmęczenie (24,8)	Posocznica (3,1) Ból pleców (3,1) Zatorowość płucna (3,1)	Nudności (12,4)*	ALT powyżej górnej granicy normy (2,0)*	Łysienie (30,9)	Wymioty (2,6) Nadciśnienie (2,6)	Łysienie (30,2)	Zmniejszenie liczby białych krwinek (10,3)
5.	Astenia (21,7)	Ostre uszkodzenie nerki (3,1)	Świąd (8,5) / ból stawów (8,5)	Zapalenie płuc (1,3)*	Zmęczenie (27,6)		Zmniejszenie liczby neutrofilów (24,0)	Leukopenia (7,0)

\* - wynik z badania GARNET dla 3. analizy śródkresowej (data odcięcia 01.11.2021 r.)

a) Mediana; b) Dla TEAE mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2 mies., a dla TRAE – 10,7 mies.

Tabela 19.

Zestawienie wyników bezpieczeństwa DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – szczegółowe AE

Lp.	DOS		DOX/PAC		PAC		PAC + CAR		IFO							
	GARNET [14–17]		IXAMPLE2 [36, 37]		Lincoln 2003 [39]		Lissoni 1996 [40]		Vandenput 2012 [42]		Pawinski 1999 [43]		Sutton 1994 [44]			
	OI: 16,3 (9,5–22,1) mies. <sup>a</sup>		OI: 29,6 (bd) mies.		OI: bd		OI: bd		OI: bd		OI: bd		OI: bd			
	N = 129		N = 239		N = 48 <sup>b</sup>		N = 19		N = 12		N = 32 <sup>c</sup>		N = 47 <sup>c</sup>			
<b>5 najczęściej raportowanych AE w badaniu (%)</b>																
	ogółem		w st. ≥3		ogółem		w st. ≥3		ogółem		w st. ≥3		ogółem		W st. ≥3	
1.	Nudności (32,6)	Niedokrwistość (14,7)	Nudności (50,6)	Neutropenia (58,3)	Łysienie (100) Neutropenia (100)	Zmęczenie (91,7)	Neutropenia (91,7)	Łysienie (83)	Leukopenia (41)	Leukopenia (68,1)	Trombocytopenia (14,9)					
2.	Biegunka (27,9)	Ból brzucha (5,4)	Zmęczenie (45,6)	bd		Nudności (33,3)	Niedokrwistość (66,7)	Nudności/wymioty (78)	Trombocytopenia (3)	bd	Neurotoksyczność (8,5)					
3.	Niedokrwistość (27,1)	Hiponatremia (3,9)	Łysienie (41,4)	bd	Neurotoksyczność (47,4)	Neurotoksyczność (16,7)	Trombocytopenia (50,0)	Zapalenie błony śluzowej (9)	bd	bd	Nefrotoksyczność (2,1)					
4.	Zmęczenie (24,8)	Posocznica (3,1) Ból pleców (3,1)	Neutropenia (34,7)	bd	Nudności / wymioty (36,8)	bd	bd	Trombocytopenia (9)	bd	bd	bd					
5.	Astenia (21,7)	Zatorowość płucna (3,1) Ostre uszkodzenie nerki (3,1)	Niedokrwistość (26,8)	bd	Ból stawów / ból mięśni (31,6) Niedokrwistość (31,6)	bd	bd	bd	bd	bd	bd					

a) Mediana; b) 1 z pacjentek nie była uprzednio leczona schematem CTH zawierającym platynę; c) W badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa podano w odniesieniu do wszystkich pacjentek leczonych IFO, w tym również nieleczonych uprzednio CTH.



## 5.4. Analiza uzupełniająca

### 5.4.1. UK RWE

Z uwagi na brak danych porównawczych dostarlimabu względem BSC w docelowej populacji pacjentek, przeprowadzono, zainicjowane przez firmę GSK, badanie typu RWE (ang. *real world evidence*) dostarczające danych dotyczących skuteczności BSC z rzeczywistej praktyki klinicznej [8–10].

#### 5.4.1.1. CHARAKTERYSTYKA BADANIA

UK RWE [8–10] to retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w Wielkiej Brytanii. Dane pacjentek zostały uzyskane z bazy NCRAS (ang. *National Cancer Registry Analysis System*) zbierającej informacje zdrowotne pacjentów z różnych źródeł, w tym statystyk szpitalnych (*Hospital Episode Statistics*), bazy SACT (*Systemic Anti-Cancer Therapy dataset*), bazy danych dot. radioterapii (*National Radiotherapy Dataset*), bazy *Cancer Outcomes and Services Dataset*, bazy statystyk narodowych dotyczących zgonów (*Office for National Statistics*). Analiza obejmowała dane pacjentek zdiagnozowanych pomiędzy 1. stycznia 2013 a 31. grudnia 2018 roku. Pacjentki były obserwowane od momentu kwalifikacji do badania do zgonu lub daty zakończenia badania (30 września 2020 r.). Mediana okresu obserwacji wynosiła 27,4 mies.

Kryteria kwalifikacji do analizy zostały określone w taki sposób, aby charakterystyka pacjentek w badaniu UK RWE odpowiadała charakterystyce pacjentek z badania GARNET. W analizie uwzględniono dane pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium – różne typy histologiczne z wyjątkiem mięsaka endometrium i mięsakoraka. Wszystkie chore leczone były uprzednio 1 linią leczenia dwulekowym schematem zawierającym związki platyny. Do analizy włączano chore ze statusem  $\leq 2$  wg ECOG, jednocześnie nie wykluczano chorych o nieznanym statusie – stanowiły one blisko połowę uwzględnionych pacjentek. Niemniej autorzy deklarują, że większość pacjentek z nieokreślonym statusem miało wynik ECOG w zakresie 0–1, co wynika z faktu, iż odsetek wszystkich chorych z rakiem endometrium, ze statusem  $>1$ , dla których dostępne były dane, wynosił 6,8%. Status dMMR/ MSI-H nie stanowił kryterium włączenia, gdyż dane te nie były raportowane w rejestrze NCRAS. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Aneks C).

Badanie obejmowało dużą grupę pacjentek ( $n = 999$ ), w średnim wieku 65,5 roku. Większość chorych (49,8%) nie miała określonego statusu ECOG w chwili diagnozy, 32% miało status 0, zaś 18,1% – 1. Po niepowodzeniu 1 linii leczenia opartej na platynach najczęściej przyjmowaną terapią drugoliniową był schemat dwulekowy CAR + PAC, którym leczonych było 27,9% chorych, 14,1% otrzymywało CAR w połączeniu z liposomalną DOX (PLD), 13% monoterapię PLD, 11,6% otrzymywało monoterapię PAC. Charakterystyka pacjentek z badania UK RWE była zbliżona do charakterystyki chorych z

badania GARNET (Tabela 20).

Tabela 20.  
Zestawienie charakterystyki wyjściowej pacjentek z badania UK RWE i badania GARNET [8–10]

Charakterystyka	UK RWE (N = 999)	GARNET (N = 129)
Wiek w latach [średnia (SD)]	65,5 (8,6)	
Wiek w latach [mediana (zakres)]	66,5 (36,0–84,8)	
Status wg ECOG, n (%)	0	
	1	
	nieznany	
Podtyp histologiczny, n (%)	endometrioidalny rak typu I	
	endometrioidalny rak typu II	
	endometrioidalny	424 (42,4)
	jasnokomórkowy	46 (4,6)
	niezróżnicowany	7 (0,7) <sup>a</sup>
	nieznany	bd
	mieszany	33 (3,3)
	śluzowy	2 (0,2)
	neuroendokryny	6 (0,6)
	nieswoisty	74 (7,4)
	Inny	bd
	surowiczy	401 (40,1)
	płatkonabłonkowy	5 (0,5)
	nieokreślony	bd
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	104 (10,4)
	2	170 (17,0)
	3	380 (38,0)
	4	9 (0,9)
	nieoceniający	96 (9,6)
	nieznany	240 (24,0)
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)	I	183 (18,3)
	II	38 (3,8)
	III	415 (41,5)
	IV	363 (36,3)



zawierających związku platyny. [REDACTED]

[REDACTED]. Z tego względu w scenariuszu II wśród czynników prognostycznych, na podstawie których dopasowywano populacje do porównania, uwzględniono jedynie typ histologiczny raka oraz liczbę wcześniejszych terapii zawierających związki platyny.

W scenariuszu III [REDACTED]

tj.:

- rasa/pochodzenie,
- stopień FIGO,
- typ histologiczny raka,
- przejście wcześniejszej operacji raka endometrium.

Ocenę wiarygodności porównania pośredniego dostarlimabu z BSC przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP przedstawiono w aneksie (Tabela 47).

#### **5.4.1.2. WYNIKI BADANIA UK RWE I PORÓWNANIE POŚREDNIE DOSTARLIMABU VS BSC (METODA MAIC)**

##### ***Przeżycie całkowite***

Wyniki analizy wskazują, że mediana przeżycia całkowitego, jak również odsetki pacjentek pozostających przy życiu po 6, 12 i 18 miesiącach były większe w grupie leczonej dostarlimabem w porównaniu z grupą otrzymującą BSC. [REDACTED]

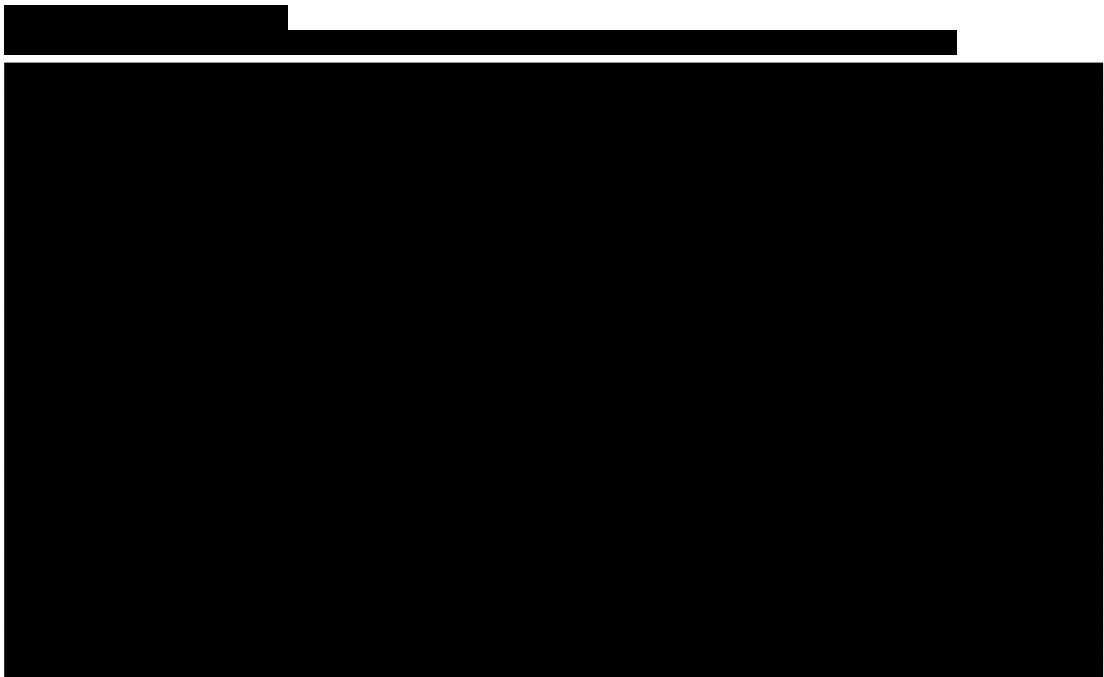
[REDACTED] HR dla przeżycia całkowitego w analizie bez dopasowania czynników prognostycznych wyniósł [REDACTED] oraz 0,52, 0,35 i 0,31 odpowiednio w scenariuszu I, II i III (Tabela 21; Wykres 8; Wykres 9; Wykres 10). Istotnie statystycznie wyniki dla porównania dostarlimabu względem BSC obserwowano niezależnie od stosowanego schematu w ramach terapii standardowej (Tabela 22). Jedynie w scenariuszu I dla porównania dostarlimabu z CAR + PAC i CAR + pegyłowana liposomalna doksorubicyna (PLD) wynik porównania nie był istotny statystycznie, należy jednak podkreślić, że wynik ten był oszacowany na podstawie danych z bardzo małej grupy pacjentek, co znacznie ogranicza jego wiarygodność.

**Tabela 21.**  
Wyniki porównania DOS vs BSC: przeżycie całkowite pacjentek z badania GARNET i UK RWE (przed i po dopasowaniu) [8–10]

Punkt końcowy	BSC		DOS		
	UK RWE	GARNET populacja ITT przed dopasowaniem	GARNET populacja dopasowana (Scenariusz I)	GARNET populacja dopasowana (Scenariusz II)	GARNET populacja dopasowana (Scenariusz III)
Liczba pacjentek	999	129	34	74	75
Okres obserwacji [mediana]	27,4 mies.		16,3 mies.		
OS w mies., mediana [CI 95%]	10,3 [9,2; 11,1]		bd		
Prawdopodobieństwo przeżycia, % [95%CI]	w 6 mies.		bd		
	w 12 mies.		bd		
	w 18 mies.		bd		
Porównanie DOS vs BSC, HR [CI 95%]	-		0,52 [0,29; 0,92]	0,35 [0,22; 0,55]	0,31 [0,20; 0,49]

**Tabela 22.**  
Wyniki porównania DOS vs BSC: przeżycie całkowite pacjentek z badania GARNET i UK RWE (przed i po dopasowaniu) – analiza w podgrupach w zależności od schematu BSC [9]

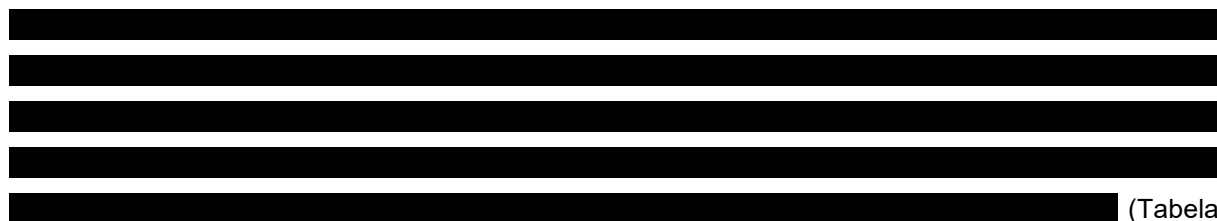
Schemat BSC	Porównanie DOS vs BSC					
	Scenariusz I		Scenariusz II		Scenariusz III	
	N	HR [CI 95%]	N	HR [CI 95%]	N	HR [CI 95%]
PAC mono	30	0,36 [0,19; 0,65]	72	0,24 [0,15; 0,40]	63	0,18 [0,11; 0,30]
CAR + PAC	36	0,70 [0,39; 1,28]	74	0,48 [0,29; 0,78]	69	0,42 [0,25; 0,68]
CAR + PLD	26	0,74 [0,39; 1,41]	69	0,45 [0,27; 0,76]	74	0,40 [0,24; 0,67]
PLD mono	37	0,20 [0,09; 0,44]	78	0,17 [0,10; 0,29]	76	0,16 [0,09; 0,27]
CAR mono	23	0,53 [0,29; 0,98]	67	0,32 [0,19; 0,55]	69	0,28 [0,16; 0,48]





### **Przeżycie wolne od progresji**

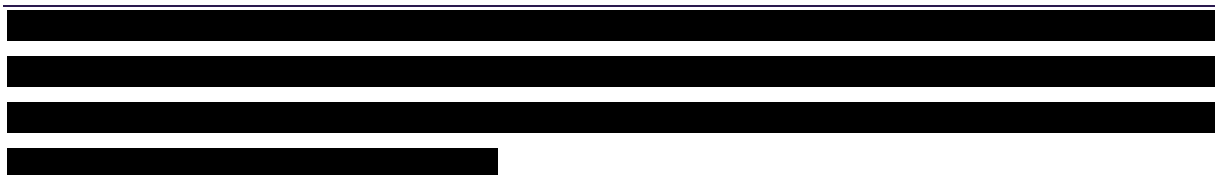
Wyniki analizy wskazują, że mediana przeżycia wolnego od progresji u pacjentek leczonych dostarlimabem (populacja ITT, bez dopasowania) była tylko nieznacznie dłuższa od mediany uzyskanej w grupie otrzymującej BSC [redacted] vs 7,7 mies.). [redacted]



[redacted] (Tabela 23).

Należy zwrócić uwagę, że definicje PFS w badaniu GARNET i UK RWE były odmienne. W badaniu GARNET PFS uwzględniało czas od pierwszej dawki ocenianego leku do wystąpienia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze, podczas gdy w badaniu UK RWE PFS szacowano na podstawie czasu od rozpoczęcia terapii drugiej linii do daty niepowodzenia terapii (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, w zależności co wystąpiło jako pierwsze). Z uwagi, iż moment rozpoczęcia kolejnej linii leczenia nie zawsze pokrywa się z momentem stwierdzenia progresji, wyniki dotyczące PFS uzyskane w badaniu UK RWE mogą być zawyżone w stosunku do wyników z badania GARNET.





**Tabela 23.**  
**Wyniki porównania DOS vs BSC: przeżycie wolne od progresji pacjentek z badania GARNET i UK RWE (przed i po dopasowaniu)**

Punkt końcowy	UK RWE	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Liczba pacjentów	999	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PFS w mies., mediana [CI 95%]	7,7 [7,1; 8,2]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Prawdopodobieństwo PFS, % [95%CI]	w 6 mies.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	w 12 mies.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	w 18 mies.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 5.4.2. Wyniki analizy Coleman 2022

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono również wyniki porównania pośredniego dostarlimabu z BSC (dane historyczne pochodzące z rejestru *Flatiron Health*) zaprezentowane na konferencji ASCO w 2022 r., praca Coleman 2022 [11, 12]. Badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do analizy, ze względu, iż jego wyniki zostały opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego i raportu z badania.

### 5.4.2.1. CHARAKTERYSTYKA BADANIA

Celem opracowania było porównanie, w sposób pośredni, przeżycia całkowitego pacjentek leczonych dostarlimabem w ramach badania GARNET z przeżyciem całkowitym pacjentek leczonych standardową terapią w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W analizie uwzględniono dane 124 pacjentek z badania GARNET oraz 185 chorych z rejestru *Flatiron Health*. Z rejestru wyodrębniono dane pacjentek, których charakterystyka wyjściowa była dopasowana do kryteriów kwalifikacji z badania GARNET. W analizie uwzględniono wyłącznie chore z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, z ECOG  $\leq 1$ , leczonych uprzednio co najmniej 1 linią CTH zawierającą platynę, jednak nie więcej niż 2 liniami CTH ogółem. Warunkiem był również brak wcześniejszego leczenia skierowanego przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1). Badanie było sponsorowane przez GlaxoSmithKline. Szczegółową charakterystykę kohorty z rejestru *Flatiron Health* przedstawiono w Aneksie (Aneks C). Zestawienie charakterystyk wyjściowych obu grup pacjentek (z badania GARNET i Flatiron Health) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.  
Charakterystyka wyjściowa pacjentek z badania GARNET i dopasowanych pacjentek z rejestru *Flatiron Health* [11, 12]

Cecha populacji	GARNET (n = 124)		Rejestr <i>Flatiron Health</i> (n = 185)	
	Bez dostosowania	Po dostosowaniu IPTW <sup>a</sup>	Bez dostosowania	Po dostosowaniu IPTW
Wiek [lata], średnia (SD)	63,3 (8,7)	bd	64,2 (9,7)	bd
Status MMR, n (%)	dMMR/MSI-H	121 (97,6)	10 (5,4)	bd
	pMMR/MSS	0 (0)	47 (25,4)	bd
	nieznany	3 (2,4)	bd	128 (69,2)
Status wg ECOG, n (%)	0	54 (43,5)	86 (46,5)	88 (47,3)
	1	70 (56,5)	61 (48,8)	99 (53,5)
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	36 (29,0)	23 (12,4)	93 (50,1)
	2	47 (37,9)	47 (25,4)	
	3	35 (28,2)	28 (22,9)	44 (23,8)
	nieklasyfikowany	6 (4,8)	32 (26,2)	71 (38,4)
Histologia guza, n (%)	endometrioidalna	82 (66,1)	86 (69,1)	106 (57,3)
	nieendometrioidalna	41 (33,1)	38 (30,9)	79 (42,7)
	nieznana	1 (0,8)	bd	0 (0)

Cecha populacji		GARNET (n = 124)		Rejestr Flatiron Health (n = 185)	
Uprzednia terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa, n (%)		69 (55,6)	bd	25 (13,5)	bd
Liczba uprzednich linii CTH zawierającej platynę u pacjentek u pacjentek z zaawansowaną / nawrotową postacią choroby, n (%)	0	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	1	105 (84,7)	108 (89,5)	166 (89,7)	160 (86,7)
	≥2	17 (13,7)	13 (10,5)	19 (10,3)	25 (13,3)

Sponsor badania GlaxoSmithKline

a) Dane dla N = 121, z wykluczeniem 2 pacjentek z brakiem wcześniejszej terapii platynami i 1 pacjentki z nieznanym typem histologicznym raka endometrium

Wyniki porównania dostarlimabu z BSC uzyskano przy zastosowaniu metody IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*) służącej dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych, ustalonych w oparciu o przegląd doniesień naukowych i opinie ekspertów. W modelu uwzględniono stan sprawności według klasyfikacji ECOG, endometrioidalną histologię guza, stopień złośliwości 3 w momencie rozpoznania choroby oraz liczbę uprzednich linii CTH zawierających platynę u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym nowotworem. Uzyskano krzywe Kaplana-Meiera, na podstawie których oszacowano wartości OS, a także iloraz ryzyka (HR) z wykorzystaniem modelu Coxa. Nie brano pod uwagę statusu MMR/MSI pacjentek z powodu niskiej dostępności danych w rejestrze w tym zakresie oraz brak udowodnionej wartości prognostycznej dla OS.

Ocenę wiarygodności porównania pośredniego dostarlimabu z BSC przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP przedstawiono w aneksie (Tabela 47).

#### 5.4.2.2. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO DOSTARLIMABU VS BSC (METODA IPTW)

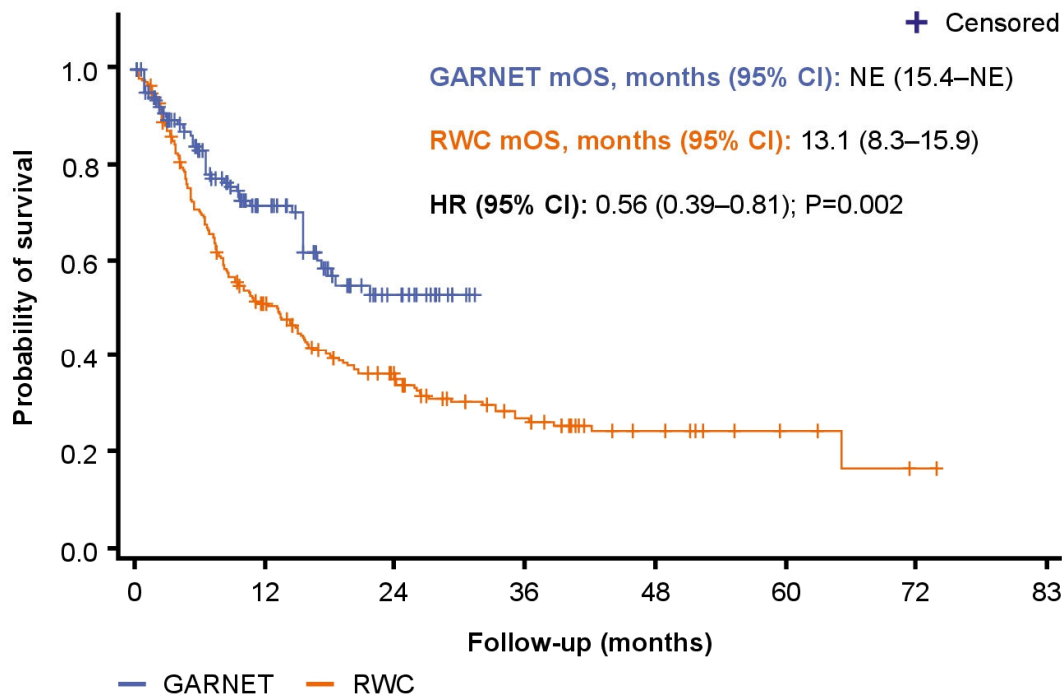
Wyniki wskazują na przewagę dostarlimabu względem terapii standardowej stosowanej w ramach rzeczywistej praktyki. Ryzyko zgonu u pacjentek leczonych dostarlimabem było o 44% niższe w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię standardową (HR = 0,56 [0,39; 0,81]; p = 0,002) (Tabela 25; Wykres 14).

Tabela 25.

Porównanie DOS z terapią stosowaną w ramach rzeczywistej praktyki metodą IPTW [11]

Parametr po dostosowaniu metodą IPTW	DOS		BSC	DOS vs BSC
	GARNET (N = 124)		Rejestr Flatiron Health (N = 185)	
OS [mies.], mediana [95%CI]	Nieosiągnięta [15,4; nieosiągnięta]		13,1 [8,3; 15,9]	HR = 0,56 [0,39; 0,81] p = 0,002
Wskaźnik przeżycia, % [95%CI]	po 12 mies.	72 [57; 82]	51 [43; 59]	bd
	po 18 mies.	57 [41; 70]	40 [32; 48]	bd
	po 24 mies.	53 [37; 67]	34 [26; 42]	bd

**Wykres 14.**  
**Wykres przeżycia całkowitego dla porównania dostarlimabu (GARNET) i BSC (Rejestr Flatiron Health)**



### 5.4.3. Porównanie pośrednie dostarlimabu vs DOX

W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki porównania pośredniego dostarlimabu względem DOX pochodzące z pracy Mathews 2022 [23] opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla dostarlimabu. Wspomniane porównanie pośrednie przeprowadzono z wykorzystaniem danych indywidualnych pacjentów pochodzących z dwóch badań klinicznych – GARNET i ZoptEC – pozyskanych od sponsorów ww. badań, tj. GSK (GARNET) oraz Aeterna Zentaris (ZoptEC). Badanie ZoptEC nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na brak publikacji wyników w postaci pełnotekstowej.

#### 5.4.3.1. CHARAKTERYSTYKA BADANIA

Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem dostarlimabu względem DOX stosowanych u pacjentek z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium leczonych uprzednio schematem zawierającym związki platyny. Dane dla dostarlimabu wykorzystane w opracowaniu pochodziły z jednoramiennego badania GARNET, z kolei dla DOX uwzględniono wyniki uzyskane w jednym z ramion wielośrodkowego, randomizowanego badania ZoptEC. Obie prace zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium, niemniej w badaniu GARNET pacjentki były uprzednio leczone 1 lub 2 liniami chemioterapii, natomiast w badaniu ZoptEC pacjentki otrzymały tylko 1 wcześniejszą linię leczenia. Ponadto do badania GARNET włączano pacjentki ze stanem sprawności wg ECOG ocenionym na 0 lub 1, natomiast w badaniu ZoptEC stan sprawności pacjentek mógł mieścić się w zakresie 0–2.

W celu uzyskania porównywalnych charakterystyk wyjściowych, z analizy z badania GARNET wykluczono dane pacjentek, które leczone były uprzednio więcej niż 1 linią chemioterapii zawierającej związek platyny, zaś z badania ZoptEC dane pacjentek ze stanem sprawności wg ECOG powyżej 1. Ponadto w celu zniwelowania różnicy w zakresie długości okresu obserwacji nie uwzględniano danych z badania ZoptEC dla okresu obserwacji wynoszącego powyżej 36 mies. Pierwszorzędownym punktem końcowym było OS, zdefiniowane jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Po dostosowaniu zestawu danych w zakresie charakterystyki wyjściowej, w głównej analizie dotyczącej skuteczności uwzględniono ostatecznie wyniki 92 pacjentek z badania GARNET oraz 233 pacjentek z pracy ZoptEC. W ocenie bezpieczeństwa analizowano dane wszystkich pacjentek, które otrzymały oceniane interwencje (GARNET n = 129, ZoptEC n = 249). Charakterystykę wyjściową pacjentek z obu grup przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
Charakterystyka wyjściowa pacjentek z badania GARNET oraz ZoptEC uwzględnionych w analizie głównej opracowania Mathews 2022 [23]

Cecha populacji	GARNET (n = 92)	ZoptEC (n = 233)
Wiek [lata], średnia (SD)	63,3 (8,6)	63,7 (8,9)
Grupa wiekowa [lata], n (%)	<65	124 (53,2)
	≥65	109 (46,8)
BMI, średnia (SD)	29,0 (7,7) <sup>a</sup>	30,8 (8,1) <sup>b</sup>
Liczba uprzednich linii terapii, n (%)	1	233 (100,0) <sup>c</sup>
	2	-
	3	-
	≥4	-
Uprzednia CTH, n (%)	92 (100,0)	87 (37,3)
Wcześniejsze leczenie chirurgiczne, n (%)	83 (90,2)	209 (89,7)
Uprzednia RTH, n (%)	65 (70,7)	126 (54,1)
Podtyp histologiczny, n (%)	rak endometrium typu I	147 (63,1)
	rak surowiczy	61 (26,2)
	rak jasnokomórkowy	4 (1,7)
	rak niezróżnicowany	0
	rak mieszany	0
	rak płaskonabłonkowy	0
	nieznany	21 (9,0)
Stopień wg FIGO, n (%)	I	bd
	II	bd
	III	87 (37,3)
	IV	16 (17,4)
Status wg ECOG, n (%)	0	119 (51,1)
	1	114 (48,9)

Cecha populacji		GARNET (n = 92)	ZoptEC (n = 233)
Przynależność etniczna, n (%)	inna niż hiszpańskojęzyczna lub latynoska	74 (80,4)	217 (93,1)
	hiszpańskojęzyczna lub latynoska	4 (4,3)	13 (5,6)
	nieznana	1 (1,1)	3 (1,3)
	niezaraportowana	13 (14,1)	0

Sponsor badania GSK

a) Brak danych nt. BMI 3 pacjentek; b) Brak danych nt. BMI 4 pacjentek; c) Na podstawie kryteriów włączenia.

Wyniki porównania pośredniego dostarlimabu z DOX uzyskano przy zastosowaniu metody IPTW (ang. *inverse probability of treatment weighting*) służącej dopasowaniu populacji z badania do populacji docelowej poprzez dobór wag dla kluczowych czynników prognostycznych. Ponadto ze względu, na występowanie różnic w harmonogramach oceny PFS i DOR w badaniach GARNET (w tyg. 12, 18, 42, 48 i 84) i ZoptEC (w tyg. 9, 18, 27 i 32) zastosowano metodę mASM (ang. *modified assessment-scheduled matching*), w której wykorzystano algorytm uwzględniający proporcjonalne ważenie w celu przydzielenia pacjentek na podstawie czasu pozostałego do najbliższej wizyty oceniającej (pacjentki w grupie DOX cenzurowano w dniu ostatniej wizyty +5 tyg.).

Ocenę wiarygodności porównania pośredniego dostarlimabu z BSC przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP przedstawiono w aneksie (Tabela 47).

#### 5.4.3.2. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO DOSTARLIMABU VS DOX (METODA IPTW)

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że leczenie z zastosowaniem dostarlimabu prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu o 59% względem terapii DOX (HR: 0,41; 95%CI [0,28; 0,61]). Wyniki dodatkowych analiz (z wykluczeniem danych pacjentek z surowiczym podtypem histologicznym raka oraz dla populacji chorych, które otrzymały co najmniej 1 dawkę leku) były zbliżone do wyników analizy głównej (Tabela 27). PFS było również istotnie statystycznie dłuższe u pacjentek poddanych terapii dostarlimabem w porównaniu z chorymi leczonymi DOX (Tabela 27). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało istotnie więcej pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z DOX, z jednocześnie zmiennie dłuższym czasem utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (Tabela 27).

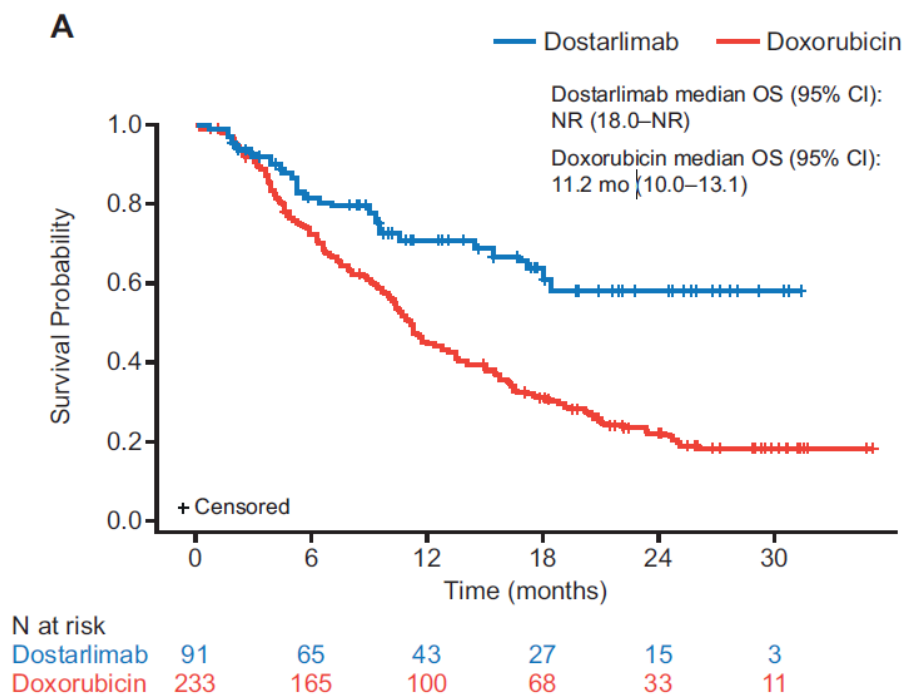
Tabela 27.  
Porównanie skuteczności dostarlimabu z DOX metodą IPTW [23]

Parametr po dostosowaniu metodą IPTW	dostarlimab		DOX		dostarlimab vs DOX	p
	N	mediana [95%CI]	N	mediana [95%CI]	HR / OR / RR [95%CI]	
OS [mies.] analiza podstawowa	91	Nieosiągnięta [18,0; nieosiągnięta]	233	11,2 [10,0; 13,1]	HR: 0,41 [0,28; 0,61]	<0,0001

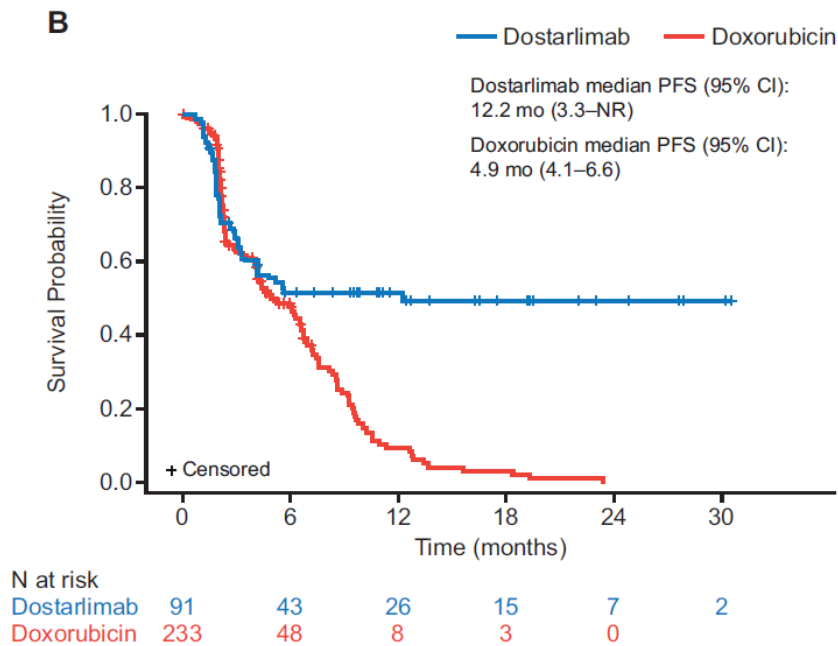
Parametr po dostosowaniu metodą IPTW	dostarlimab		DOX		dostarlimab vs DOX	p
	N	mediana [95%CI]	N	mediana [95%CI]	HR / OR / RR [95%CI]	
analiza po wykluczeniu pacjentów z rakiem surowiczym	88	bd	172	bd	HR: 0,46 [0,31; 0,89]	0,0001
analiza uwzględniająca populację do oceny bezpieczeństwa	129	bd	249	bd	HR: 0,40 [0,28; 0,58]	-
PFS [mies.]	91	12,2 [3,3; nieosiągnięta]	233	4,9 [4,1; 6,6]	HR: 0,38 [0,28; 0,51]	<0,0001
ORR [%]	bd	43,5 [33,2; 54,2] <sup>a</sup>	bd	13,7 [9,3; 18,3] <sup>a</sup>	OR: 0,19 [0,11; 0,33] RR: 0,30 [0,20; 0,44]	<0,0001
DoR [mies.]	40	Nieosiągnięta [nieosiągnięta; nieosiągnięta]	31	8,4 [4,9; 11,0]	HR: 0,04 [0,01; 0,20]	<0,0001
Czas do pogorszenia jakości życia [mies.]	61	Nieosiągnięta [2,5; nieosiągnięta]	188	4,5 [4,1; 5,4]	HR: 0,58	0,0011

a) Wskaźnik odpowiedzi na leczenie przedstawiono w procentach

Wykres 15.  
Przeżycie całkowite – porównanie dostarlimabu z DOX [23]



**Wykres 16.**  
Przeżycie wolne od progresji – porównanie dostarlimabu z DOX [23]



Bezpieczeństwo dostarlimabu i DOX było zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa obu interwencji. W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy dostarlimabem a DOX w odniesieniu do ciężkich AE oraz AE prowadzących do przerwania terapii. Z kolei AE w stopniu  $\geq 3$  występowały u znamiennej niższej odsetka pacjentek leczonych dostarlimabem w porównaniu z DOX (Tabela 28). Najczęściej raportowanym AE w stopniu  $\geq 3$ , w badaniu GARNET była niedokrwistość (14,7%), a w badaniu ZoptEC – neutropenia (45,0%).

**Tabela 28.**  
Porównanie bezpieczeństwa dostarlimabu z DOX metodą IPTW [23]

Parametr po dostosowaniu metodą IPTW	dostarlimab, N = 129	DOX, N = 249	dostarlimab vs DOX	p
SAE, n (%) / [95%CI]	44 (34,1) / [26,0; 43,0]	75 (30,1) / [24,5; 36,2]	OR: 1,30 [0,77; 2,19] RR: 1,20 [0,84; 1,71]	0,321 0,314
AE prowadzące do przerwania terapii, n (%) / [95%CI]	15 (11,6) / [6,7; 18,5]	38 (15,3) / [11,0; 20,3]	OR: 0,49 [0,21; 1,13] RR: 0,53 [0,24; 1,14]	0,094 0,101
AE w stopniu $\geq 3$ , n (%) / [95%CI]	62 (48,1) / [39,2; 57,0]	195 (78,3) / [72,7; 83,3]	OR: 0,29 [0,17; 0,47] RR: 0,63 [0,51; 0,79]	<0,0001 <0,0001



## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu 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),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO *Uppsala Monitoring Centre* (*VigiBase*).

Na stronach internetowych URPL oraz MHRA nie odnaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania dostarlimabu. Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA bezpieczeństwo produktu leczniczego Jemperli (dostarlimab) znajduje się pod dodatkowym nadzorem – produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta [45].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA (FAERS), całkowita liczba przypadków zareportowanych AE, u pacjentów którzy przyjmowali produkt leczniczy Jemperli, wyniosła 271 w latach 2019–2022, 269 określono jako SAE. W bazie dostępna jest informacja o 40 zgonach pacjentek leczonych dostarlimabem [46].

Baza *VigiBase* (zarządzana przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*) zawiera doniesienia, dotyczące wystąpienia AE związanych ze stosowaniem leków, z terytorium 152 państw członkowskich oraz 21 państw współpracujących. Od czasu kiedy dostarlimab został udostępniony dla pacjentów (rok 2019) zareportowano łącznie 171 rekordów. Najczęściej raportowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Tabela 29) [47].

**Tabela 29.**  
Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu DOS raportowana w *VigiBase* (stan na 05.08.2022 r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2019
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	20
Zaburzenia serca	14
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	11
Zaburzenia wzroku/oka	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	34
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	35

<b>Zdarzenie niepożądane</b>	<b>Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu</b>
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	26
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	26
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	21
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	9
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	9
Zaburzenia układu nerwowego	21
Zaburzenia psychiczne	10
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2
Zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej, śródpiersia	22
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	14
Procedury chirurgiczne i medyczne	2
Zaburzenia naczyniowe	11

## 7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego baz informacji medycznej odnaleziono 5 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, w tym dostarlimabu, w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z najważniejszymi wnioskami autorów publikacji (Tabela 30). Szczegółową ocenę wiarygodności dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneks D (Tabela 48).

Tabela 30.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań (N dla DOS) / N pts (N dla DOS)	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Maiorano 2022 [24, 48]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, EMBASE, CENTRAL (listopad 2021 r.) oraz doniesienia konferencyjne ASCO, ESMO, SGO</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska</p>	Dostarlimab Pembrolizumab Niwolumab Durwalumab Awelumab Atezolizumab	15 (1) / 1627 (103 <sup>a</sup> )	ORR DOR DCR PFS OS profil bezpieczeństwa	<p>W ramach przeglądu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (ICI, ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>), w tym dostarlimabem, stosowanych w leczeniu zaawansowanego raka endometrium. Wyniki przeglądu potwierdzają, że ICI stanowią skuteczną opcję terapeutyczną u wcześniej leczonych pacjentek. Wskaźnik ORR wahał się od 3% do 63,6% (44,7% dla dostarlimabu), DCR od 26,1% do 95,6% (57,3% dla dostarlimabu). Ogólnie można wnioskować, że 1/3 pacjentek uzyskuje odpowiedź na leczenie, u 1/3 następuje stabilizacja, zaś u 1/3 dochodzi do progresji choroby. Bardzo dobre wyniki badań KEYNOTE-158 (dla pembrolizumabu) oraz GARNET (dla dostarlimabu) uzasadniają zastosowanie any-PD-1 w guzach MSI-H. Wyniki odnalezionych badań wskazują, że u pacjentów z MSI-H ORR waha się w granicach od 26,7% do 58%.</p>
Peng 2022 [25]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjentki z różnymi rakami ginekologicznymi</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, clinicaltrials.gov oraz doniesienia konferencyjne ASCO i ESMO (luty 2022 r.)</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania kliniczne i przeglądy</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska</p>	ICI, w tym dostarlimab	6 fazy III / 4632 25 fazy II / 1435 20 trwających / 13 191	ORR PFS OS profil bezpieczeństwa	<p>Spośród ocenianych ICI, w odniesieniu do pembrolizumabu, w badaniach III fazy, wykazano korzyści kliniczne w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji u pacjentek z rakiem endometrium i rakiem szyjki macicy. W odniesieniu do innych leków z grupy przeciwciał anti-PD-1, w tym dostarlimab (rak endometrium) i cemiplimabu (rak szyjki macicy), również wykazano aktywność przeciwnowotworową w badaniach klinicznych. W przypadku terapii dostarlimabem uzyskano dobry efekt w odniesieniu do odsetka pacjentek z rakiem endometrium z dMMR uzyskujących odpowiedź na leczenie. Ogólnie obserwowana aktywność przeciwnowotworowa ICI jest obiecująca, dalsze badania nad tymi cząsteczkami mogą prowadzić do znacznego postępu w leczeniu nowotworów ginekologicznych.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań (N dla DOS) / N pts (N dla DOS)	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Dai 2022 [26]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjentki z rakiem endometrium</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Embase, Web of Science, Medline, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania kliniczne z wykluczeniem opisów przypadków i badań uwzględniających &lt;5 pacjentek</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> niska</p>	<p>Monoterapia ICI: niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab, awelumab, durwalumab, dostarlimab</p>	8 (1) / 298 (71)	<p>ORR DCR AE, AE ≥3. stopnia</p>	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że inhibitory PD-1/PD-L1 prowadzą do uzyskania ORR u 29% pacjentek z rakiem endometrium niezależnie od statusu MMR oraz u 45% chorych ze stwierdzonym statusem dMMR. Wskaźnik DCR wyniósł 48% w populacji ogólnej oraz 58% w podgrupie z dMMR. AE ogółem raportowano łącznie u 65% pacjentek, AE w stopniu ≥3. wystąpiły u 14% chorych.</p>
Tronconi 2022 [27]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjentki z przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, clinicaltrials.gov</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> wszystkie rodzaje badań z wyjątkiem komentarzy</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>Innowacyjne kombinacje leków lub nowe cząsteczki w leczeniu raka endometrium: CTH Immunoterapia Terapie celowane HTH</p>	>84 (2) / bd	Nie zdefiniowano, nieustrukturyzowany opis toczących się badań	<p>Dostarlimab stanowi jedną z nowych terapii o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu pacjentek z przerzutowym lub nawrotowym rakiem endometrium. W badaniu I fazy wykazano, że leczenie dostarlimabem pacjentek z rakiem endometrium z dMMR/MSI-H pozwala na uzyskanie ogólnej odpowiedzi na leczenie u 43,5 %, w tym u 11% całkowitej odpowiedzi na leczenie. Dostarlimab był dobrze tolerowany, a większość AE miało łagodne nasilenie.</p>
Kok 2022 [28]	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjentki z zaawansowanym rakiem endometrium i oceną statusu MMR</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, Embase, CENTRAL (od 1 stycznia 2016 do 31 stycznia 2022) oraz doniesienia konferencyjne</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania kliniczne</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR:</b> krytycznie niska</p>	<p>Monoterapia ICI: pembrolizumab, awelumab, dostarlimab, durwalumab</p>	8 (1) / 492 (103)	<p>ORR PFS OS</p>	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, że inhibitory PD-1/PD-L1 (w tym dostarlimab) prowadzą do uzyskania istotnie większej ORR w grupie pacjentek dMMR (46%), niż pMMR (8%). W grupie pacjentek dMMR całkowitą odpowiedź uzyskało 11% pacjentek w porównaniu z 0,05% w grupie pMMR, a mediana PFS wyniosła 8,3 i 2,1 mies. odpowiednio w grupie dMMR i pMMR. Ze względu na wykazane różnice w skuteczności, status MMR powinien być znany przed rozpoczęciem terapii inhibitorami PD-1/PD-L1 oraz uwzględniany przy stratyfikacji pacjentów w badaniach.</p>

ICI – inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej (ang. *immune checkpoint inhibitors*); nRCT – badania nierandomizowane  
a) Dotyczy liczby pacjentek ze statusem dMMR / MSI-H

## 8. Wnioski końcowe

Monoterapia dostarlimabem jest technologią efektywną klinicznie u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H, leczonych uprzednio schematami zawierającymi związek platyny. Terapia dostarlimabem indukuje odpowiedź na leczenie u blisko połowy pacjentek, zaś u 60% pozwala na kontrolę choroby. W najdłuższym dostępnym okresie obserwacji mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 6 mies., zaś mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (Tabela 31). Pomimo niedojrzałości danych raportowane wyniki wskazują na korzystny efekt terapeutyczny dostarlimabu, czego potwierdzeniem jest rejestracja leku przez EMA już na wczesnym etapie badania GARNET. Co równie istotne, osiągniany efekt nie jest obciążony pogorszeniem funkcjonowania czy jakości życia pacjentek, jak obserwuje się to w przypadku zastosowania standardowej CTH. Nadto, objawy związane z chorobą i leczeniem oraz jakość życia pacjentek leczonych dostarlimabem u znacznej części chorych ulegają poprawie lub utrzymują się na niezmiennym poziomie. Profil bezpieczeństwa dostarlimabu w analizowanym wskazaniu jest akceptowalny (Tabela 32).

Korzyści leczenia dostarlimabem uwidaczniają się w szczególności w kontekście porównania z efektami terapeutycznymi uzyskiwanymi u chorych leczonych aktualnie dostępnymi w Polsce opcjonalnymi metodami, do których należą leki stosowane w ramach CTH o charakterze paliatywnym. Wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, że dostępna w Polsce terapia standardowa charakteryzuje się ograniczoną aktywnością przeciwnowotworową przy znacznej jej uciążliwości i licznych działaniach niepożądanych z nią związanych (Tabela 31, Tabela 32). Odpowiedź na leczenie obserwowana jest w tym przypadku u zaledwie 12% leczonych a mediana przeżycia całkowitego nie przekracza 9–12 miesięcy. Należy przy tym pamiętać, że niewielki odsetek pacjentek może alternatywnie otrzymywać terapię hormonalną, pomimo braku opublikowanych dowodów, że zapewnia ona jakiegokolwiek korzyści w rozważanym wskazaniu, co wykazano chociażby w niniejszym przeglądzie systematycznym.

Powyższe wskazuje, że **terapia dostarlimabem prowadzi do uzyskania istotnej klinicznie i trwałej odpowiedzi na leczenie u pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H, progresujących w trakcie lub po zakończeniu uprzednio stosowanymi schematami zawierającymi związek platyny, które do tej pory miały bardzo ograniczone opcje terapeutyczne**. Refundacja innowacyjnego leczenia dostarlimabem stanowić będzie dobrą odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby medyczne w analizowanej grupie chorych.

**Tabela 31.**  
Podsumowanie najważniejszych wyników dla DOS (badanie GARNET) oraz dla BSC (badanie KEYNOTE-775) – skuteczność

Punkt końcowy	DOS N = 143 mediana okresu obserwacji: 27,6 mies.	BSC (CTH) N = 65 mediana okresu obserwacji: bd <sup>a</sup>
ORR, % [95%CI]	45,5 [37,1; 54,0]	12,3 [5,5; 22,8]
CR, %	16,1	3,1
PR, %	29,4	9,2
SD, %	14,7	43,1
PD, %	35,7	23,1
DOR [mies.], mediana (zakres)	Nieosiągnięta (1,2+– 47,2+)	4,1 (1,9–15,6)
PFS [mies.], mediana [95%CI]	6,0 [4,1; 18,0]	3,7 [3,1; 4,4]
OS [mies.], mediana [95%CI]	Nieosiągnięta [27,1; bd]	8,6 [5,5; 12,9]

a) Mediana okresu obserwacji w całej grupie przyjmującej CTH wynosiła 12,2 mies.

**Tabela 32.**  
Podsumowanie najważniejszych wyników dla DOS (badanie GARNET) oraz dla BSC – bezpieczeństwo

Punkt końcowy	DOS <sup>a</sup>	BSC (CTH)
TEAE, %	99,3*	95,4–99,5 (2 badania, N = 645)
SAE, %	34,1	29,3–30,4 (2 badania, N = 645)
TEAE ≥3. stopnia, %	56,9*	73,7 (1 badanie, N = 388)
TRAE, %	70,6*	90,0–93,8 (2 badania, N = 645)
TEAE prowadzące do przerwania terapii, %	11,6	8,0–15,5 (2 badania, N = 645)
Zgon związany z leczeniem, %	0,0*	0,0–2,1 (4 badania, N = 498)

a) Wyniki oznaczone „\*” pochodzą z 3. analizy śródkresowej, dla N = 153 pacjentek, pozostałe z 2. analizy śródkresowej dla N = 129

## 9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, na które napotkano w trakcie opracowywania analizy klinicznej:

1. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dostarlimabu pochodzą z niezakończonego, jednoramiennego badania fazy I – przy czym zostały uznane za wystarczające dla EMA na rzecz dopuszczenia do obrotu. Brak komparatora i niedojrzałość danych dla niektórych istotnych wyników stanowią główne ograniczenie analizy. Niemniej dostępne dane z trzeciej analizy śródkresowej dla mediany okresu obserwacji 27,6 mies. wskazują na wysoką skuteczność dostarlimabu: mediana PFS została osiągnięta, natomiast wyniki dla OS, pomimo iż niedojrzałe, również wskazują na znaczące korzyści w tym zakresie u pacjentek z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium, dla których wyczerpane zostały możliwości skutecznego leczenia.
2. Brak długoterminowych danych (powyżej 2-letniego okresu obserwacji) dotyczących bezpieczeństwa dostarlimabu oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.
3. Z uwagi na jednoramienny charakter badania GARNET nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z komparatorem z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. Niemniej w oparciu o zestawienie danych z poszczególnych badań można wnioskować o wyższej skuteczności dostarlimabu nad BSC. Potwierdzają to również wyniki analizy uzupełniającej prezentujące porównanie wyników badania GARNET z dopasowanymi danymi dla BSC pochodzącymi z rejestru *Flatiron Health* [11, 12] i badania UK RWE [8–10].
4. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dostarlimabu i BSC pochodziły z badań o różnych okresach obserwacji, przez co faktyczny obraz względnego bezpieczeństwa może być zaburzony. W szczególności w badaniu GARNET dane dostępne były dla dłuższego okresu obserwacji (mediana 27,6 lub 16,3 mies.) w stosunku do danych z badania KEYNOTE-775 (mediana 12,2 lub 10,7 mies. dla wszystkich pacjentek leczonych BSC, bd dla podgrupy dMMR / MSI-H). Można przypuszczać, że względny profil bezpieczeństwa dostarlimabu w stosunku do BSC byłby jeszcze korzystniejszy, gdyby uwzględniono dane dla zbliżonych okresów obserwacji.
5. Nie odnaleziono badań dla HTH, niemniej zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz ankietą przeprowadzoną wśród polskich ekspertów klinicznych (dane opisane szczegółowo w ramach APD) pacjentki z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium, w przypadku niepowodzenia CTH zawierającej związku platyny, leczone są głównie schematami CTH, zaś HTH stosowana jest bardzo rzadko. Nieuwzględnienie w ramach BSC danych dotyczących HTH z dużym prawdopodobieństwem nie ma wpływu na wnioski dotyczące względnej skuteczności dostarlimabu i BSC.



6. Badania dla BSC charakteryzowały się znaczną heterogenicznością w kontekście charakterystyki wyjściowej pacjentów (m.in. różne typy histologiczne raka endometrium, stan zdrowia wg EGOG), jak i metodyką (badania jednoramienne i porównawcze – RCT, różne okresy obserwacji, różne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie). Niemniej stanowią one badania o najwyższej wiarygodności metodologicznej z dostępnej bazy dowodowej dla BSC. Ponadto w analizie jako główne źródło danych dla BSC uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-775, które uznano za najbardziej homogeniczne z badaniem GARNET spośród wszystkich włączonych badań.
7. Definicje uwzględnione w badaniu GARNET i UK RWE (analiza uzupełniająca), na podstawie których szacowano PFS w poszczególnych badaniach były odmienne. W badaniu GARNET PFS uwzględniało czas od pierwszej dawki ocenianego leku do wystąpienia progresji (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze, podczas gdy w badaniu UK RWE PFS szacowano na podstawie czasu od rozpoczęcia terapii drugiej linii do daty niepowodzenia terapii (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub rozpoczęcie kolejnej linii leczenia, w zależności co wystąpiło jako pierwsze). Z uwagi, iż moment rozpoczęcia kolejnej linii leczenia nie zawsze pokrywa się z momentem stwierdzenia progresji, wyniki dotyczące PFS uzyskane w badaniu UK RWE mogą być zawyżone w stosunku do wyników z badania GARNET.

## 10. Dyskusja

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem narządu rodowego u kobiet, a zapadalność na ten nowotwór i śmiertelność w jego przebiegu szybko rosną. W Polsce liczba zachorowań w ciągu ostatnich 20 lat wzrosła niemal 2-krotnie, podwoiła się również liczba zgonów [50]. Większość nowotworów złośliwych endometrium diagnozuje się we wczesnych stadiach, dzięki temu mogą być skutecznie leczone i charakteryzują się ogólnie dobrym rokowaniem. Jednak u kobiet, u których zdiagnozowano zaawansowaną lub nawrotową chorobę, rokowania są złe – 5-letni wskaźnik przeżycia nie przekracza 20% [51]. W przypadku zaawansowanych stadiów choroby lub wystąpienia nawrotu możliwości leczenia są znacznie ograniczone. Chore, które były leczone uprzednio schematami zawierającymi związki platyny są w zasadzie pozbawione możliwości dalszego skutecznego leczenia [52, 53]. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba medyczna zapewnienia tej grupie pacjentek dostępu do skutecznych form terapii.

Dostarlimab to przeciwciało monoklonalne łączące się z receptorami programowanej śmierci komórki 1 (PD-1). Lek nasila odpowiedź ze strony limfocytów T, w tym przeciwnowotworowe reakcje immunologiczne, poprzez hamowanie wiązania ligandów PD-L1 i PD-L2 z receptorem PD-1 – co w efekcie prowadzi do zahamowania wzrostu nowotworu [54]. Lek ten został warunkowo dopuszczony do obrotu w kwietniu 2021 roku we wskazaniu obejmującym dorosłe pacjentki z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR/MSI-H, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę. Procedura warunkowego dopuszczenia zastosowana przez EMA umożliwia wcześniejszy dostęp do innowacyjnego produktu leczniczego, który jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby lecznicze pacjentek z rakiem endometrium. W dokumentach EMA analitycy zwracają uwagę na bezprecedensowe efekty zdrowotne, które osiągnięto z użyciem dostarlimabu w tej szczególnie obciążonej grupie chorych [17]. Dopuszczenie do obrotu zostało odnowione w lutym 2022 roku, po pozytywnej ocenie przedmiotowego produktu leczniczego w zakresie jego bezpieczeństwa i skuteczności [55]. Podobnie w kwietniu 2021 roku dostarlimab uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych przez amerykańską agencję FDA w ramach przyspieszonej procedury rejestracyjnej. W lutym 2023 roku FDA zmieniła status oceny dostarlimabu z procedury przyspieszonej na standardową, w której lek uzyskał pełne zatwierdzenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. Zmiana trybu postępowania wynikała z uzyskania pozytywnych długoterminowych rezultatów leczenia pacjentek dostarlimabem w badaniu rejestracyjnym GARNET w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa [56].

Dostarlimab znalazł się też na Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) opublikowanym przez AOTMiT [57], choć ostatecznie nie znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej 30 maja 2022 r. przez Ministerstwo Zdrowia [58].

Wysoki potencjał dostarlimabu w leczeniu przeciwnowotworowym w terapii pacjentek z rakiem endometrium został dostrzeżony również przez ekspertów opracowujących uznane wytyczne postępowania (*practice guidelines*). W najaktualniejszym dokumencie Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO), u pacjentek z rakiem endometrium z dMMR / MSI-H leczonych uprzednio schematami zawierającymi związki platyny, dostarlimab stanowi rekomendowaną opcję terapeutyczną obok schematu zawierającego pembrolizumab w połączeniu z lenwatynibem (nierefundowane w Polsce) [59].

Skuteczność i bezpieczeństwo dostarlimabu oceniana była w jednoramiennym badaniu eksperymentalnym fazy Ib – GARNET. Badanie nie zostało jak dotąd zakończone, niemniej dostępne są już wyniki z trzeciej analizy śródkresowej dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 27,6 mies. Jest to próba kliniczna obejmująca największą jak dotąd grupę chorych z rakiem endometrium ze statusem dMMR / MSI-H. W badaniu uczestniczyły 153 pacjentki, zaś dane dotyczące skuteczności dostępne były dla 143 chorych. Wyniki badania wskazują na wysoką aktywność przeciwnowotworową dostarlimabu. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało aż 45,5% chorych, zaś kontrolę choroby 60% pacjentek. Ponadto odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 83% pacjentek w chwili odcięcia zbierania danych do trzeciej analizy śródkresowej. Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 6 mies. a mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Nieosiągnięcie mediany przeżycia całkowitego świadczy o tym, że ponad połowa chorych uczestniczących w badaniu wciąż pozostaje przy życiu, co należy interpretować jako wynik świadczący o wysokiej skuteczności leczenia.

W badaniu ocena odpowiedzi na leczenie dokonywana była przez niezależną komisję oceniającą, dzięki czemu zniwelowane zostało ryzyko błędu systematycznego wynikające z braku zaślepienia ocenianej interwencji. Przy ocenie odpowiedzi korzystano z kryteriów RECIST 1.1. stanowiących zwalidowane narzędzie, powszechnie stosowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Kryteria RECIST opracowane były głównie pod kątem oceny terapii cytotoksycznych – odpowiedź determinowana jest zmniejszeniem wymiarów zmian nowotworowych. Z kolei w przypadku terapii immunologicznych początkowa aktywność przeciwnowotworowa objawia się naciekaniami guzów komórkami limfocytów-T. W tym czasie obserwuje się przejściowe zwiększenie się wymiarów guza, a nawet uwidocznienie nowych zmian, dotąd niewykrywalnych radiologicznie, co z kolei wg standardowych kryteriów oceny może sugerować progresję choroby (tzw. pseudo-progresję) [60]. Z tego powodu w badaniu GARNET, w ramach analizy drugorzędowej, odpowiedź na leczenie oceniano również z zastosowaniem zmodyfikowanych kryteriów irRECIST uwzględniających odpowiedź immunologiczną. Główna modyfikacja kryteriów irRECIST polega na dodaniu kryterium konieczności potwierdzenia progresji choroby w drugiej ocenie dokonywanej po co najmniej 4 tygodniach od stwierdzenia progresji pierwszorazowo. Wyniki analizy zgodnie z kryteriami irRECIST potwierdziły wysoką skuteczność dostarlimabu w przedmiotowej populacji pacjentek.

Z uwagi na brak grupy kontrolnej w badaniu GARNET niemożliwe było porównanie względnych efektów dostarlimabu z terapią alternatywną, również nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem. Z tego względu w niniejszej analizie

ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniu GARNET z wynikami dla terapii standardowej. Jako główne źródło danych dotyczących skuteczności BSC uwzględniono wyniki uzyskane w grupie leczonej DOX lub PAC z badania KEYNOTE-775. W badaniu, jako jedynym spośród odnalezionych badań dla BSC, określano wyjściowo status dMMR / MSI-H pacjentek oraz przedstawiono wyniki w tak wyodrębnionej podgrupie. Ponadto w pracy KEYNOTE-775 zastosowano te same kryteria odpowiedzi na leczenie co w badaniu GARNET. W badaniu KEYNOTE-775 w ramach terapii standardowej pacjentki mogły być leczone DOX lub PAC – interwencjami, które w wytycznych ESMO 2022 wskazane zostały są jako rekomendowane opcje CTH u pacjentek z nawrotowym / zaawansowany rakiem endometrium, które leczone były uprzednio związkami platyny [59]. Wyniki badania KEYNOTE-775 wskazują, że standardowa CTH charakteryzuje się ograniczoną aktywnością przeciwnowotworową, umożliwiającą uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u zaledwie 12% chorych oraz mediany przeżycia całkowitego nie przekraczającej 9 miesięcy. Ograniczoną skuteczność CTH w docelowej populacji pacjentek potwierdziły wyniki uzyskane w pozostałych badaniach dla BSC, w których mediana przeżycia całkowitego nie przekraczała 1 roku. Potwierdzeniem wysokiej skuteczności klinicznej dostarlimabu względem aktualnego standardu postępowania są również wyniki opracowań Goulden 2022 [8–10], Coleman 2022 [11] i Mathews 2022 [23], w których przeprowadzono porównanie pośrednie dostarlimabu (dane z badania GARNET) z wynikami dla BSC uzyskanymi w rzeczywistej praktyce klinicznej po dopasowaniu danych pacjentek. Zgodnie z wynikami analiz ryzyko zgonu u pacjentek leczonych dostarlimabem było niższe o 44% do nawet 69% (w zależności od źródła danych i uwzględnionego scenariusza) w porównaniu z chorymi otrzymującymi terapię standardową.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że bezpieczeństwo dostarlimabu jest zgodne ze znanym profilem klasy farmakologicznej, do której należy (przeciwciało anti-PD-1). Zgodnie z raportem oceniającym EMA, nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa [17]. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, biegunka, niedokrwistość, zmęczenie i astenia. Jak wszystkie terapie immunologiczne, dostarlimab może powodować zdarzenia niepożądane związane z reakcją immunologiczną. Do najczęściej raportowanych zdarzeń określonych jako związane z odpowiedzią immunologiczną należały biegunka oraz niedoczynność tarczycy, występujące u niewielkiego odsetka chorych (<9%). Profil bezpieczeństwa dostarlimabu w analizowanym wskazaniu analitycy EMA uznali za akceptowalny. Jednocześnie wyniki niniejszej analizy klinicznej wskazują, że profil bezpieczeństwa dostarlimabu jest korzystniejszy w porównaniu z aktualnie dostępnymi w Polsce terapiami alternatywnymi.

Mając na uwadze brak skutecznych form leczenia pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z dMMR / MSI-H, leczonych uprzednio schematami zawierającymi związki platyny oraz wyniki uzyskane w badaniu dla dostarlimabu wskazujące na wysoką skuteczność leczenia – czego potwierdzeniem są zarówno szybka rejestracja produktu leczniczego przez EMA, jak i rekomendacje wydane w najnowszych dokumentach wytycznych praktyki klinicznych (NCCN, ESMO) – należy przyjąć, iż objęcie dostarlimabu refundacją ze środków publicznych będzie właściwą

odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby medyczne kobiet cierpiących na nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium.

# 11. Zestawienie weryfikacyjne

**Tabela 33.**  
**Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej**

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3 Aneks A.1	Str. 16 Str. 95
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
Opis problemu zdrowotnego	Dokument APD rozdz. 2	Dokument APD str. 11
Opis technologii opcjonalnych	Dokument APD rozdz. 8	Dokument APD str. 43
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 22 Str. 95
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 15
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 7	Str. 75
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 15 Str. 113
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 15 Str. 113
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 15
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 22
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 95
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 22
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 4 Aneks B	Str. 28 Str. 113
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 5 Aneks G	Str. 34 Str. 160
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Dokument APD rozdz. 8 Rozdz. 6	Dokument APD str. 43 Str. 73
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/a	n/a

## 12. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) (20.3.2017).
2. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
3. 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>.
4. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. (2014) Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value in Health* 17(2):157–173.
7. National Comprehensive Cancer Network. (2022) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Uterine Neoplasms. Version 1.2023. Dostęp: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (7.2.2023).
8. Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U, Camejo HS, Knott C. (2022) Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. *Gynecologic Oncology* S0090825822004152.
9. Goulden S, Heffernan K, Nikitas FS, Shukla U, Knott C, Hunger M. (2022) Comparison of survival outcomes between dostarlimab and comparator treatments (tx) in patients (pts) with advanced/recurrent (A/R) endometrial cancer (EC) in England: Matching-adjusted indirect comparisons (MAICs). *Journal of Clinical Oncology* 40(16):e17534–e17534.
10. (2021) Single technology appraisal. Dostarlimab for previously treated advanced and recurrent endometrial cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency [ID3802]. Document B. Dokument niezaczeriony otrzymany od Zamawiającego (poufne). GSK.
11. Coleman RL, Shen Q, Goulden S, Mathews CA, Hunger M, Pahwa A, Schade R. (2022) Survival outcomes for dostarlimab and real-world (RW) treatment (tx) paradigms in post-platinum patients (pts) with advanced/recurrent (A/R) endometrial cancer (EC): The GARNET trial versus an external control arm from the Flatiron Health database. *JCO* 40(16\_suppl):5593–5593.
12. Comparison of outcomes between dostarlimab and current available treatments in patients with recurrent/advanced endometrial cancer using a real-world synthetic control arm. GlaxoSmithKline Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/217127/ed570aee-1ace-46a6-a7bc-2ca359e7840e/d620640c-49bf-4c5f-93eb-edca2efe3b0/gsk-217127-clinical-study-result-summary-v1.pdf> (22.6.2022).
13. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, Barretina-Ginesta M-P, Moreno V, Gravina A, Abdeddaim C, Banerjee S, Guo W, Danaee H, Im E, Sabatier R. (2020) Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6(11):1766–1772.
14. Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, Brown J, Mathews C, Press J, Sabatier R, O'Malley DM, Samouëlian V, Boni V, Duska L, Ghamande S, Ghatage P, Kristeleit R, Leath III C, i in. (2022) Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET—a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer* 10(1):e003777.



15. Andre T, Berton D, Curigliano G, Jimenez-Rodriguez B. (2022) Efficacy and safety of dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors: Analysis of 2 cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 40(16):abstr 2587.
16. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Ghamande S. (2022) Dostarlimab in advanced/recurrent (AR) mismatch repair efficient/microsatellite instability-high or proficient/stable (dMMR/MSI-H or MMRp/MSS) endometrial cancer (EC): The GARNET study. *J Clin Oncol*. 40(16):5509.
17. (2021) Assessment report. Jemperli. EMA/176464/2021. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jemperli-epar-public-assessment-report_en.pdf) (22.6.2022).
18. Kristeleit R, Mathews CA, Redondo A, Pennington K, Boklage S, Brown J. (2022) Oncology Nursing Society Congress 2022: Patient-reported outcomes in the GARNET trial in patients with advanced or recurrent mismatch repair deficient solid tumors treated with dostarlimab.#11180.
19. Kristeleit R, Mathews C, Redondo A, Boklage S, Hanlon J, Im E, Brown J. (2022) Patient-reported outcomes in the GARNET trial in patients with advanced or recurrent mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high endometrial cancer treated with dostarlimab. *Int J Gynecol Cancer* 32(10):1250–1257.
20. Berton D, Andre T, Oaknin A, Moreno V, Trigo J, Curigliano G, Tinker AV, Boni V, Barretina-Ginesta MP, Pikiel J, Pothuri B, Mirza MR, Panovcova P, Duan T, Dabrowski C, i in. 2022-RA-1144-ESGO Management of immune-related adverse events in patients with solid tumours treated with dostarlimab in the GARNET study. *ESGO 2022 Congress; październik 2022; Miscellaneous,A204.2-A205*.
21. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley D, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller R, Pikiel J, Mirza M, Duan T, i in. 39/#452 Immune-related endpoints in patients with advanced or recurrent endometrial cancer treated with dostarlimab in the garnet study. *IGCS 2022 Annual Meeting Abstracts; grudzień 2022; Featured Printed Posters (Poster Rounds with the Professors),A43.1-A43*.
22. Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, Mathews C, O'Malley DM, Kristeleit R, Boni V, Gravina A, Banerjee S, Miller RE, Pikiel J, Miza MR, i in. 2022-RA-1297-ESGO A subgroup analysis of response rate by patient characteristics in patients with endometrial cancer receiving monotherapy dostarlimab in the GARNET trial. *ESGO 2022 Congress; październik 2022; Endometrial cancer,A141.2-A142*.
23. Mathews C, Lorusso D, Coleman RL, Boklage S, Garside J. (2022) An Indirect Comparison of the Efficacy and Safety of Dostarlimab and Doxorubicin for the Treatment of Advanced and Recurrent Endometrial Cancer. *The Oncologist* 27(12):1058–1066.
24. Maiorano BA, Maiorano MFP, Cormio G, Maglione A, Lorusso D, Maiello E. (2022) How Immunotherapy Modified the Therapeutic Scenario of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Front. Oncol*. 12:844801.
25. Peng H, He X, Wang Q. (2022) Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: A review of clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 144:12.
26. Dai Y, Muaibati M, Xie W, Abasi A, Li K, Tong Q, Zhang T, Meng Y, Zhuang L, Huang X. (2022) PD-1/PD-L1 Inhibitors Monotherapy for the Treatment of Endometrial Cancer: Meta-Analysis and Systematic Review. *Cancer Investigation* 40(3):293–309.
27. Tronconi F, Nero C, Giudice E, Salutati V, Musacchio L, Ricci C, Carbone MV, Ghizzoni V, Perri MT, Camarda F, Gentile M, Berardi R, Scambia G, Lorusso D. (2022) Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 180:103851.
28. Kok P-S, Antill YC, Scott CL, Lee CK. (2022) The impact of single agent PD-1 or PD-L1 inhibition on advanced endometrial cancers: meta-analysis. *ESMO Open* 7(6):100635.
29. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Sakata J, Yonemori K, Kim YM, i in. (2022) Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 386(5):437–448.
30. Eisai Inc. (2022) A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination With Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants With Advanced Endometrial Cancer. Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517449> (31.3.2022).
31. Makker V, Colombo N, Casado Herraéz A, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, Miller DS, Moore RG, Baron-Hay SE, Ray-Coquard IL, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Yonemori K, Kim YM, Guerra Alia EM, i in. (2022) 525MO Updated efficacy and safety of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with advanced endometrial cancer (aEC): Study 309/KEYNOTE-775. *Annals of Oncology* 33:S785–S786.
32. Makker V, Colombo N, Herráez AC, Monk B, Mackay H, Santin A, Miller D, Moore R, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Yonemori K, Kim YM, Alia EG, Sanli U, i in. O018/#482 Updated safety of lenvatinib + pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: study 309/keynote-775. *IGCS 2022 Annual Meeting Abstracts; grudzień 2022; Focused Plenary Abstracts,A11–A11*.



33. Lorusso D, Makker V, Herraéz AC, Monk BJ, Mackay H, Santin AD, Miller DS, Moore R, Baron-Hay S, Ray-Coquard I, Shapira-Frommer R, Ushijima K, Yonemori K, Kim YM, Guerra Alia EM, i in. 2022-RA-653-ESGO The impact of histology, prior therapy, and dMMR status on lenvatinib + pembrolizumab outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A subgroup analysis of Study 309/KEYNOTE-775. *ESGO 2022 Congress*; październik 2022; *Endometrial cancer*,A102.1-A102.
34. Lorusso D, Colombo N, Casado Herraéz A, Santin A, Colomba E, Miller DS, Fujiwara K, Pignata S, Baron-Hay SE, Ray-Coquard IL, Shapira-Frommer R, Kim YM, McCormack M, Bird S, Prabhu VS, i in. (2021) Health-related quality of life (HRQoL) in advanced endometrial cancer (aEC) patients (pts) treated with lenvatinib plus pembrolizumab or treatment of physician's choice (TPC). *JCO* 39(15\_suppl):5570–5570.
35. Makker V, Colombo N, Herraéz A, Santin A, Colomba E, Miller D, Fujiwara K, Pignata S, Banerjee S, Monk B, Ushijima K, Penson R, Kristeleit R, Fabbro M, Orlando M, i in. O002/#43 Randomized phase 3 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer (aec): subgroup analysis of patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors. *International Journal of Gynecologic Cancer*; 1 listopad 2021; 31:A1.2-A2.
36. McMeekin S, Dizon D, Barter J, Scambia G, Manzyuk L, Lisyanskaya A, Oaknin A, Ringuette S, Mukhopadhyay P, Rosenberg J, Vergote I. (2015) Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 138(1):18–23.
37. R-Pharm. (2017) A Phase III, Open Label, Randomized, 2 Arm Study of Ixabepilone Administered Every 21 Days Versus Paclitaxel or Doxorubicin Administered Every 21 Days in Women With Advanced Endometrial Cancer Who Have Previously Been Treated With Chemotherapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883116> (8.6.2022).
38. Homesley HD, Meltzer NP, Nieves L, Vaccarello L, Lowendowski GS, Elbendary AA. (2008) A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as second-line therapy for endometrial and cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 13(1):62–65.
39. Lincoln S, Blessing JA, Lee RB, Rocereto TF. (2003) Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology* 88(3):277–281.
40. Lissoni A, Zanetta G, Losa G, Gabriele A, Parma G, Mangioni C. (1996) Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer. *Annals of Oncology* 7(8):861–863.
41. Woo H, Swenerton K, Hoskins P. (1996) Taxol Is Active in Platinum-Resistant Endometrial Adenocarcinoma. *American Journal of Clinical Oncology* 19(3):290–291.
42. Vandenput I, Vergote I, Neven P, Amant F. (2012) Weekly Paclitaxel-Carboplatin Regimen in Patients With Primary Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: *International Journal of Gynecological Cancer* 22(4):617–622.
43. Pawinski A, Tumolo S, Hoesel G, Cervantes A, Oosterom AT van, Hocht Boes G, Pecorelli S. (1999) Cyclophosphamide or ifosfamide in patients with advanced and/or recurrent endometrial carcinoma: a randomized phase II study of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 86(2):179–183.
44. Sutton G, Blessing J, Homesley H, McGuire W, Adcock L. (1994) Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 73(5):1453–5.
45. EMA. Jemperli. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jemperli> (27.5.2022).
46. 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> (5.8.2022).
47. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (5.8.2022).
48. Maiorano B, Maiorano M. How immune checkpoint inhibitors modified the therapeutic scenario of endometrial cancer: a systematic review. PROSPERO 2021 CRD42021293538. Dostęp: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021293538](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021293538) (27.5.2022).
49. GlaxoSmithKline. Podsumowanie badania nr 217127, Comparison of outcomes between dostarlimab and current available treatments in patients with recurrent/advanced endometrial cancer using a real-world synthetic control arm. Dostęp: <https://www.gsk-studyregister.com/en/> (10.6.2022).
50. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy (wybrano filtry typ nowotworu: C54 Nowotwór złośliwy trzonu macicy). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (23.6.2022).
51. Uterine Cancer: Statistics. Dostęp: <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics> (22.4.2022).
52. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J. (2013) Nowotwory kobiecego układu płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_06\\_Nowotwory\\_kobiecego\\_ukladu\\_plciowego\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_06_Nowotwory_kobiecego_ukladu_plciowego_20130301.pdf).







53. Sznurkowski JJ, Knapp P, Bodnar L, Bidziński M, Jach R, Misiek M, Bieńkiewicz A, Blecharz P, Kojs Z, Kotarski J, Markowska J, Mądry R, Sawicki W, Wicherek Ł, Basta A. (2017) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka endometrium. *Current Gynecologic Oncology* 15(1):34–44.
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jemperli. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_pl.pdf) (6.4.2022).
55. Jemperli. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jemperli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jemperli-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (23.6.2022).
56. (2023) FDA grants regular approval to dostarlimab-gxly for dMMR endometrial cancer. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-dostarlimab-gxly-dmmr-endometrial-cancer> (16.2.2023).
57. (2022) AOTMiT | Jemperli we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium z upośledzeniem naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR)/wysoką niestabinością mikrosatelitarną (ang. microsatellite instability-high, MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę | Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 12/2022. AOTMiT Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Jemperli\\_12\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Jemperli_12_2022_BIP.pdf) (14.3.2022).
58. (2022) Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> (13.7.2022).
59. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzber CL, Giornelli G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N. (2022) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*S0923753422012078.
60. Somarouthu B, Lee SI, Urban T, Sadow CA, Harris GJ, Kambadakone A. (2018) Immune-related tumour response assessment criteria: a comprehensive review. *BJR* 91(1084):20170457.
61. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores. ESMO Dostęp: <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/practice-tools/performance-scales> (17.6.2022).
62. EORTC Quality of Life. Dostęp: <https://qol.eortc.org/> (27.7.2022).
63. 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.
64. EQ-5D. Dostęp: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/> (27.7.2022).
65. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45(2):228–247.
66. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research* 15(23):7412–7420.

## 13. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS .....	13
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia z /do analizy klinicznej.....	15
Tabela 3.	Lista badań włączonych do analizy – przeszukanie dla DOS.....	26
Tabela 4.	Lista opracowań wtórnych dla DOS włączonych do analizy.....	26
Tabela 5.	Lista badań włączonych do analizy – przeszukanie dla BSC.....	27
Tabela 6.	Zestawienie dostępnych publikacji do badania GARNET w zależności od daty odcięcia analizowanych danych .....	29
Tabela 7.	Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	32
Tabela 8.	Skuteczność dostarlimabu w monoterapii – badanie GARNET.....	34
Tabela 9.	Skuteczność dostarlimabu w monoterapii – badanie GARNET – data odcięcia 1. listopada 2021 r.....	36
Tabela 10.	Analiza w podgrupach w zakresie ORR – badanie GARNET.....	39
Tabela 11.	Jakość życia oceniana z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 – badanie GARNET (data odcięcia 1 marca 2020 r.) [19].....	45
Tabela 12.	Bezpieczeństwo dostarlimabu w monoterapii – badanie GARNET [14–17, 20] .....	47
Tabela 13.	Bezpieczeństwo dostarlimabu w monoterapii, szczegółowe AE – badanie GARNET .....	48
Tabela 14.	Zestawienie wyników skuteczności DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – wskaźniki odpowiedzi na leczenie .....	50
Tabela 15.	Zestawienie wyników skuteczności DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – PFS i OS .....	52
Tabela 16.	Porównanie wyników jakości życia dla DOS (badanie GARNET) i BSC (KEYNOTE-775).....	52
Tabela 17.	Zestawienie wyników bezpieczeństwa DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – AE ogółem.....	54
Tabela 18.	Zestawienie wyników bezpieczeństwa DOS i BSC (badanie KEYNOTE-775) w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – szczegółowe AE.....	55
Tabela 19.	Zestawienie wyników bezpieczeństwa DOS i BSC w populacji pacjentek z nawrotowym lub zaawansowanym rakiem endometrium – szczegółowe AE .....	56
Tabela 20.	Zestawienie charakterystyki wyjściowej pacjentek z badania UK RWE i badania GARNET [8–10] .....	58
Tabela 21.	Wyniki porównania DOS vs BSC: przeżycie całkowite pacjentek z badania GARNET i UK RWE (przed i po dopasowaniu) [8–10].....	61
Tabela 22.	Wyniki porównania DOS vs BSC: przeżycie całkowite pacjentek z badania GARNET i UK RWE (przed i po dopasowaniu) – analiza w podgrupach w zależności od schematu BSC [9].....	61
Tabela 23.	Wyniki porównania DOS vs BSC: przeżycie wolne od progresji pacjentek z badania GARNET i UK RWE (przed i po dopasowaniu).....	64
Tabela 24.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek z badania GARNET i dopasowanych pacjentek z rejestru <i>Flatiron Health</i> [11, 12].....	66
Tabela 25.	Porównanie DOS z terapią stosowaną w ramach rzeczywistej praktyki metodą IPTW [11].....	67
Tabela 26.	Charakterystyka wyjściowa pacjentek z badania GARNET oraz ZoptEC uwzględnionych w analizie głównej opracowania Mathews 2022 [23].....	69
Tabela 27.	Porównanie skuteczności dostarlimabu z DOX metodą IPTW [23] .....	70
Tabela 28.	Porównanie bezpieczeństwa dostarlimabu z DOX metodą IPTW [23] .....	72
Tabela 29.	Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu DOS raportowana w Vigibase (stan na 05.08.2022 r.).....	73
Tabela 30.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych.....	76
Tabela 31.	Podsumowanie najważniejszych wyników dla DOS (badanie GARNET) oraz dla BSC (badanie KEYNOTE-775) – skuteczność .....	79

Tabela 32.	Podsumowanie najważniejszych wyników dla DOS (badanie GARNET) oraz dla BSC – bezpieczeństwo.....	79
Tabela 33.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r. dla analizy klinicznej.....	86
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – przeszukania dla DOS.....	95
Tabela 35.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase – przeszukania dla DOS.....	95
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane – przeszukania dla DOS .....	96
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – przeszukania dla CTH i HTH.....	96
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase – przeszukania dla CTH i HTH.....	97
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane – przeszukania dla CTH i HTH .....	98
Tabela 40.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla DOS .....	100
Tabela 41.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów (przeszukanie dla DOS).....	100
Tabela 42.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów (przeszukanie dla BSC) .....	103
Tabela 43.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	143
Tabela 44.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-775 [29, 30, 34, 35] na podstawie Cochrane Handbook .....	144
Tabela 45.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IXAMPLE2 [36, 37] na podstawie Cochrane Handbook .....	147
Tabela 46.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Pawinski 1999 [43] na podstawie Cochrane Handbook .....	150
Tabela 47.	Ocena znaczenia i wiarygodności porównań pośrednich DOS z BSC z zastosowaniem metod dopasowania populacji przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP .....	155
Tabela 48.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	159
Tabela 49.	Wyniki analizy skuteczności BSC (CTH).....	161
Tabela 50.	Wyniki analizy bezpieczeństwa BSC (CTH).....	162
Tabela 51.	Definicje punktów końcowych stosowane we włączonych badaniach klinicznych.....	165
Tabela 52.	Porównanie definicji odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 oraz WHO .....	167
Tabela 53.	Badania kliniczne w toku .....	169
Tabela 54.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT .....	170
Tabela 55.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration .....	171
Tabela 56.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE .....	175
Tabela 57.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	175
Tabela 58.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	178
Tabela 59.	Formularz oceny znaczenia i wiarygodności opracowań prezentujących porównanie pośrednie / metaanalizę sieciową zaproponowaną przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP (tłumaczenie własne) [6].....	180
Tabela 60.	Wyniki analizy skuteczności .....	186
Tabela 61.	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	186

## 14. Spis wykresów

Wykres 1.	Czas trwania odpowiedzi – badanie GARNET – data odcięcia 8 lipca 2019 r. [13].....	35
Wykres 2.	Przeżycie wolne od progresji – badanie GARNET – data odcięcia 1 listopad 2021 r.....	36
Wykres 3.	Przeżycie całkowite – badanie GARNET – data odcięcia 1 listopada 2021 r.....	37
Wykres 4.	Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [14].....	38
Wykres 5.	Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [17].....	38
Wykres 6.	Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [17].....	39
Wykres 7.	Analiza w podgrupach – badanie GARNET – data odcięcia 1 marca 2020 r. [17].....	39
		62
		62
		63
		64
		65
		65
Wykres 14.	Wykres przeżycia całkowitego dla porównania dostarlimabu (GARNET) i BSC (Rejestr <i>Flatiron Health</i> ).....	68
Wykres 15.	Przeżycie całkowite – porównanie dostarlimabu z DOX [23].....	71
Wykres 16.	Przeżycie wolne od progresji – porównanie dostarlimabu z DOX [23].....	72

## 15. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla DOS.....	24
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla BSC.....	25
Rysunek 3. Schemat badania GARNET [17].....	28
Rysunek 4. Wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 w badaniu GARNET [18].....	42
Rysunek 5. Zmiana w zakresie doświadczanych AE w stosunku do wartości wyjściowych na podstawie wyniku kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 [19] .....	44

## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Strategia wyszukiwania badań

#### A.1.1. Przeszukanie dla dostarlimabu

**Tabela 34.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – przeszukania dla DOS

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Endometrial Neoplasms"[MeSH Terms]	24 453
2.	endometrial OR endometrium	90 384
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	5 238 112
4.	#2 AND #3	51 180
5.	#1 OR #4	52 302
6.	dostarlimab OR GSK4057190 OR TSR-042 OR UNII-P0GVQ9A4S5 OR WBP-285 OR Jemperli	38
7.	#5 AND #6	20
<b>Data pierwotnego przeszukania: 15.03.2022</b> <b>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.07.2022<sup>a</sup></b>		

a) Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo OT.4231.72.2022.AS.4 z dn. 30.01.2023 r.

**Tabela 35.**  
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase – przeszukania dla DOS

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'Endometrial Neoplasms'/exp	75 259
2.	endometrial OR endometrium	143 292
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	6 573 814
4.	#2 AND #3	88 752
5.	(#1 OR #4) AND [embase]/lim	87 103
6.	(dostarlimab OR gsk4057190 OR 'tsr 042' OR 'unii p0gvq9a4s5' OR 'wbp 285' OR jemperli) AND [embase]/lim	226
7.	#5 AND #6	98
<b>Data pierwotnego przeszukania: 15.03.2022</b> <b>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.07.2022<sup>a</sup></b>		

a) Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo OT.4231.72.2022.AS.4 z dn. 30.01.2023 r.



**Tabela 36.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane – przeszukania dla DOS**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	704
2.	endometrial OR endometrium	8 593
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	237 597
4.	#2 AND #3	3 253
5.	#1 OR #4	3 324
6.	dostarlimab OR GSK4057190 OR TSR-042 OR UNII-P0GVQ9A4S5 OR WBP-285 OR Jemperli	41
7.	#5 AND #6	16
<b>Data pierwotnego przeszukania: 15.03.2022</b> <b>Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne: 21.07.2022<sup>a</sup></b>		

a) Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo OT.4231.72.2022.AS.4 z dn. 30.01.2023 r.

## A.1.2. Przeszukanie dla BSC

**Tabela 37.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) – przeszukania dla CTH i HTH**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	"Endometrial Neoplasms"[Mesh]	24 130
2.	endometrial OR endometrium	89 574
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	5 185 069
4.	#2 AND #3	50 677
5.	#1 OR #4	51 796
6.	advanced OR recurrent OR metastatic OR progression OR progressive OR relapsed OR refractory	4 195 247
7.	palliative OR retreatment OR retreated OR rechallenge OR "re-treatment" OR "previously treated" OR readministration OR "re-administration" OR "re-challenge" OR restarted OR "re-started" OR "re-introduction" OR reintroduction OR reintroduced OR "re-introduced"	183 023
8.	second-line OR "second line" OR "2nd line" OR "II line" OR "further line"	27 055
9.	#6 OR #7 OR #8	4 313 719
10.	#5 AND #9	16 375
11.	paclitaxel OR paclitaxelum OR Abraxane OR "ABI 007" OR "ABI-007" OR Apealea OR Capxol OR Sindaxel OR Pazehir OR Paxene OR "BMS 181339-01" OR "BMS-181339-01" OR "NSC 125973" OR "NSC-125973"	41 725
12.	carboplatinum OR carboplatin OR carboplatine OR cyclobutanedicarboxylato OR CBDCA OR Blastocarb OR Carboplat OR Carboplatino OR Carbotec OR Nealorin OR Paraplatin OR Platinwas OR Ribocarbo OR "jm-8" OR "NSC 241240" OR "NSC-241240"	19 546
13.	cisplatin OR cisplatinum OR "cis-platinum" OR cisplatina OR diamminedichloroplatinum OR dichlorodiammineplatinum OR "cis-DDP" OR "cis-diamminedichloro platinum II" OR "cisdichlorodiammine platinum ii" OR "cisplatinous diamine dichloride" OR "cis-Platinum(II)" OR "Peyrone's Chloride" OR "Peyrone's Salt" OR Abiplatin OR Blastolem OR Briplatin OR Cismaplat OR Cisplatyl OR Platamine OR Platiblastin OR Platinex OR Platinol OR Platinoxan OR Platosin OR Platidiam OR Lederplatin OR Neoplatin OR "NSC 119875" OR "NSC-119875"	84 460



Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
14.	doxorubicin OR doxorubicina OR doxorubicine OR doxorubicinum OR Adriablastin OR Adr blastin OR Adriblastina OR Caelyx OR Doxil OR "14-Hydroxydaunomycin" OR "14-Hydroxydaunomycine" OR "FI 106" OR "FI-106" OR "HSDB 3070" OR "NCI-C01514" OR "NDC 38242-874"	80 195
15.	ifosfamid OR ifosfamide OR ifosfamidum OR iphosphamid OR iphosphamide OR I-Phosphamide OR Isoendoxan OR Mitoxana OR Naxamide OR Ifex OR Holoxan OR "NSC 109724" OR "NSC-109724"	7 618
16.	"hormonal therapy" OR "hormone therapy"	25 556
17.	megestrol acetate OR Maygace OR Magestin OR Megace OR Megefren OR Megeron OR Megestat OR Megostat OR Mestrel OR Megestryl OR Megastril OR Niagestin OR "BDH 1298" OR "NSC 71423" OR "NSC-71423"	2 243
18.	medroxyprogesterone acetate OR medroxyacetate progesterone OR DMPA OR Clinofem OR Clinovir OR Curretab OR Cycrin OR Farlutal OR Gestapuran OR Hysron OR Provera OR "NSC 21171" OR "NSC-21171" OR "NSC 26386" OR "NSC-26386"	10 171
19.	tamoxifen OR tamoxifene OR tamoxifenum OR Nolvadex OR Novaldex OR Soltamox OR Tomaxithen OR Zitazonium OR "ICI-46,474" OR "ICI 46474" OR "ICI-46474" OR "ICI 47699" OR "ICI-47699" OR "NSC 180973" OR "NSC-180973"	31 482
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	258 633
21.	#10 AND #20	2 335
22.	"randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "clinical trials as topic"[mesh] OR "random allocation"[mesh] OR "double-blind method"[mesh] OR "single-blind method"[mesh] OR "clinical trial"[pt] OR "research design"[mesh:noexp] OR "comparative study"[pt] OR "evaluation studies"[pt] OR "follow-up studies"[mesh] OR "prospective studies"[mesh] OR "cross-over studies"[mesh] OR "clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR placebo*[tw] OR "open label" OR "open-label" OR random*[tw] OR "control"[tw] OR "controls"[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw] OR "„phase I"[tiab] OR "„phase 1"[tiab] OR "phase II"[tiab] OR "phase 2"[tiab] OR "phase III"[tiab] OR "phase 3"[tiab] OR "phase IV"[tiab] OR "phase 4"[tiab]	8 622 549
23.	#21 AND #22	1 148
<b>Data pierwotnego przeszukania: 29.03.2022</b> <b>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.07.2022<sup>a</sup></b>		

a) Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo OT.4231.72.2022.AS.4 z dn. 30.01.2023 r.

**Tabela 38.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase – przeszukania dla CTH i HTH**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'endometrial neoplasms'/exp	74 246
2.	endometrial OR endometrium	140 912
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	6 499 096
4.	#2 AND #3	87 592
5.	#1 OR #4	96 723
6.	advanced OR recurrent OR metastatic OR progression OR progressive OR relapsed OR refractory	3 326 966
7.	palliative OR retreatment OR retreated OR rechallenge OR 're treatment' OR 'previously treated' OR readministration OR 're administration' OR 're challenge' OR restarted OR 're started' OR 're introduction' OR reintroduction OR reintroduced OR 're introduced'	292 671
8.	second-line OR 'second line' OR '2nd line' OR 'II line' OR 'further line'	51 817
9.	#6 OR #7 OR #8	3 542 402
10.	#5 AND #9	22 379

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
11.	(paclitaxel OR paclitaxelum OR abraxane OR 'abi 007' OR apealea OR capxol OR sindaxel OR pazenir OR paxene OR 'bms 181339-01' OR 'bms 181339 01' OR 'nsc 125973') AND [embase]/lim	119 773
12.	(carboplatinum OR carboplatin OR carboplatine OR cyclobutanedicarboxylato OR cbdca OR blastocarb OR carboplat OR carboplatino OR carbotec OR nealorin OR paraplatin OR platinwas OR ribocarbo OR 'jm 8' OR 'nsc 241240') AND [embase]/lim	78 604
13.	(cisplatin OR cisplatinum OR 'cis platinum' OR cisplatina OR diamminedichloroplatinum OR dichlorodiammineplatinum OR 'cis ddp' OR 'cis-diamminedichloro platinum ii' OR 'cisdichlorodiammine platinum ii' OR 'cisplatinous diamine dichloride' OR 'cis-platinum ii' OR 'peyron* chloride' OR 'peyron* salt' OR abiplatin OR blastolem OR briplatin OR cismaplat OR cisplatyl OR platamine OR platiblastin OR platinex OR platinol OR platinoxan OR platosin OR platidiam OR lederplatin OR neoplatin OR 'nsc 119875') AND [embase]/lim	199 282
14.	(doxorubicin OR doxorubicina OR doxorubicine OR doxorubicinum OR adriablastin OR adriblastin OR adriblastina OR caelyx OR doxil OR '14 hydroxydaunomycin' OR '14 hydroxydaunomycine' OR 'fi 106' OR 'hsdb 3070' OR 'nci c01514' OR 'ndc 38242-874') AND [embase]/lim	202 276
15.	(ifosfamid OR ifosfamide OR ifosfamidum OR iphosphamid OR iphosphamide OR 'i phosphamide' OR isoendoxan OR mitoxana OR naxamide OR ifex OR holoxan OR 'nsc 109724') AND [embase]/lim	32 739
16.	('hormonal therapy' OR 'hormone therapy') AND [embase]/lim	81 296
17.	('megestrol acetate' OR maygace OR magestin OR megace OR megefren OR megeron OR megestat OR megostat OR mestrel OR megestryl OR megastril OR niagestin OR 'bdh 1298' OR 'nsc 71423') AND [embase]/lim	5 436
18.	('medroxyprogesterone acetate' OR 'medroxyacetate progesterone' OR dmpa OR clinofem OR clinovir OR curretab OR cycrin OR farlutal OR gestapuran OR hysron OR provera OR 'nsc 21171' OR 'nsc 26386') AND [embase]/lim	19 589
19.	(tamoxifen OR tamoxifene OR tamoxifenum OR nolvadex OR novaldex OR soltamox OR tomaxithen OR zitazonium OR 'ici 46,474' OR 'ici 46474' OR 'ici 47699' OR 'nsc 180973') AND [embase]/lim	68 518
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	581 472
21.	#10 AND #20	5 018
22.	'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'clinical trials as topic'/exp OR 'random allocation'/exp OR 'double-blind method'/exp OR 'single-blind method'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'research design'/de OR 'comparative study'/exp OR 'evaluation studies'/exp OR 'follow-up studies'/exp OR 'prospective studies'/exp OR 'cross-over studies'/exp OR 'clinical trial' ((singl* OR doubl* OR trebl*)) AND (mask* OR blind*) OR placebo* OR 'open label' OR random* OR control OR controls OR prospectiv* OR volunteer* OR 'phase i':ti,ab OR 'phase 1':ti,ab OR 'phase ii':ti,ab OR 'phase 2':ti,ab OR 'phase iii':ti,ab OR 'phase 3':ti,ab OR 'phase iv':ti,ab OR 'phase 4':ti,ab	12 422 265
23.	#21 AND #22	2 965
24.	#23 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim)	661
25.	#23 NOT #24	2 304
<b>Data pierwotnego przeszkania: 29.03.2022</b> <b>Ostatnie przeszkanie aktualizacyjne: 21.07.2022<sup>a</sup></b>		

a) Dodatkowo przeprowadzono przeszkanie po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo OT.4231.72.2022.AS.4 z dn. 30.01.2023 r.

**Tabela 39.**  
**Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane – przeszkania dla CTH i HTH**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees	688
2.	endometrial OR endometrium	8 470
3.	neoplasm OR cancer OR carcinoma OR tumor	236 864
4.	#2 AND #3	3 215

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
5.	#1 OR #4	3 284
6.	advanced OR recurrent OR metastatic OR progression OR progressive OR relapsed OR refractory	194 149
7.	palliative OR retreatment OR retreated OR rechallenge OR "re-treatment" OR "previously treated" OR readministration OR "re-administration" OR "re-challenge" OR restarted OR "re-started" OR "re-introduction" OR reintroduction OR reintroduced OR "re-introduced"	22 251
8.	second-line OR "second line" OR "2nd line" OR "II line" OR "further line"	7 033
9.	#6 OR #7 OR #8	208 120
10.	#5 AND #9	977
11.	paclitaxel OR paclitaxelum OR Abraxane OR "ABI 007" OR "ABI-007" OR Apealea OR Capxol OR Sindaxel OR Pazehir OR Paxene OR "BMS 181339-01" OR "BMS-181339-01" OR "NSC 125973" OR "NSC-125973"	11 308
12.	carboplatinum OR carboplatin OR carboplatine OR cyclobutanedicarboxylato OR CBDCa OR Blastocarb OR Carboplat OR Carboplatino OR Carbotec OR Nealorin OR Paraplatin OR Platinwas OR Ribocarbo OR "jm-8" OR "NSC 241240" OR "NSC-241240"	7 968
13.	cisplatin OR cisplatinum OR "cis-platinum" OR cisplatina OR diamminedichloroplatinum OR dichlorodiammineplatinum OR "cis-DDP" OR "cis-diamminedichloro platinum II" OR "cisdichlorodiammine platinum ii" OR "cisplatinous diamine dichloride" OR "cis-Platinum(II)" OR "Peyrone's Chloride" OR "Peyrone's Salt" OR Abiplatin OR Blastolem OR Briplatin OR Cismaplat OR Cisplatyl OR Platamine OR Platiblastin OR Platinex OR Platinol OR Platinoxan OR Platosin OR Platidiam OR Lederplatin OR Neoplatin OR "NSC 119875" OR "NSC-119875"	15 630
14.	doxorubicin OR doxorubicina OR doxorubicine OR doxorubicinum OR Adriablastin OR Adr blastin OR Adriblastina OR Caelyx OR Doxil OR "14-Hydroxydaunomycin" OR "14-Hydroxydaunomycine" OR "FI 106" OR "FI-106" OR "HSDB 3070" OR "NCI-C01514" OR "NDC 38242-874"	8 293
15.	ifosfamid OR ifosfamide OR ifosfamidum OR iphosphamid OR iphosphamide OR I-Phosphamide OR Isoendoxan OR Mitoxana OR Naxamide OR Ifex OR Holoxan OR "NSC 109724" OR "NSC-109724"	1 531
16.	"hormonal therapy" OR "hormone therapy"	7 185
17.	megestrol acetate OR Maygace OR Magestin OR Megace OR Megefren OR Megeron OR Megestat OR Megostat OR Mestrel OR Megestryl OR Megastril OR Niagestin OR "BDH 1298" OR "NSC 71423" OR "NSC-71423"	607
18.	medroxyprogesterone acetate OR medroxyacetate progesterone OR DMPA OR Clinofem OR Clinovir OR Curretab OR Cycrin OR Farluta OR Gestapuran OR Hysron OR Provera OR "NSC 21171" OR "NSC-21171" OR "NSC 26386" OR "NSC-26386"	2 403
19.	tamoxifen OR tamoxifene OR tamoxifenum OR Nolvadex OR Novaldex OR Soltamox OR Tomaxithen OR Zitazonium OR "ICI-46,474" OR "ICI 46474" OR "ICI-46474" OR "ICI 47699" OR "ICI-47699" OR "NSC 180973" OR "NSC-180973"	5 207
20.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	46 348
21.	#10 AND #20	486
22.	#21 AND in trial	417
<b>Data pierwotnego przeszukania: 29.03.2022</b> <b>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 21.07.2022<sup>a</sup></b>		

a) Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie po dacie złożenia wniosku (10.03.2023 r.) celem uzupełnienia analiz w odpowiedzi na pismo OT.4231.72.2022.AS.4 z dn. 30.01.2023 r.

## A.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 40.  
Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych i producentów leków – przeszukanie dla DOS

Pozostałe źródła informacji medycznej	Słowa kluczowe / zapytanie	Liczba zakwalifikowanych pozycji	Data przeszukania
<b>Towarzystwa naukowe</b>			
<b>ASCO – American Society of Clinical Oncology</b> <a href="https://meetinglibrary.asco.org/">https://meetinglibrary.asco.org/</a>	dostarlimab	2	22.06.2022
<b>ESMO – The European Society for Medical Oncology</b> <a href="http://oncologypro.esmo.org/">http://oncologypro.esmo.org/</a>	dostarlimab	0	22.06.2022
<b>SGO –The Society of Gynecologic Oncology Annual-Meeting Abstracts</b> <a href="https://sgoannualmeeting.org/abstracts/">https://sgoannualmeeting.org/abstracts/</a>	dostarlimab	0	22.06.2022
<b>ONS – Oncology Nursing Society Congress 2022</b> <a href="https://ons.confex.com/ons/2022/meetingapp.cgi/Search">https://ons.confex.com/ons/2022/meetingapp.cgi/Search</a>	dostarlimab	1	22.06.2022

## A.3. Badania wykluczone z analizy klinicznej

### A.3.1. Przeszukanie dla dostarlimabu

Tabela 41.  
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów (przeszukanie dla DOS)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	EUCTR2019-001576-11-FI 2019	interwencja	brak wyników dla DOS w monoterapii (badanie RUBY)	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-FI">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001576-11-FI</a> . 2019
2.	NCT03981796 2019	interwencja	brak wyników dla DOS w monoterapii (badanie RUBY)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03981796">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03981796</a> . 2019
3.	Mirza 2021	interwencja	dostępne wyniki dotyczą oceny innego schematu leczenia niż DOS w monoterapii (badanie RUBY)	<i>Annals of oncology</i> . 2021;32:S770–S771
4.	Mirza 2020	interwencja	dostępne wyniki dotyczą oceny innego schematu leczenia niż DOS w monoterapii (badanie RUBY)	<i>Journal of clinical oncology</i> . 2020;38:15_suppl, TPS6107-TPS6107
5.	Mirza 2020	interwencja	dostępne wyniki dotyczą oceny innego schematu leczenia niż DOS w monoterapii (badanie RUBY)	<i>International journal of gynecological cancer</i> . 2020;30:A112–A113
6.	Post 2020	interwencja	przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych DOS	<i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2020;152: 102973
7.	Solinas 2020	interwencja	przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych DOS	<i>Thrombosis Research</i> . 2020;196:444-453

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
8.	Hanker 2021	punkty końcowe	doniesienie konferencyjne, w którym oceniano czas do wystąpienia AE (badanie GARNET)	<i>Oncology Research and Treatment.</i> 2021;44:240-241
9.	Barcellini 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Oncology (Switzerland).</i> 2021;99:65-71
10.	Eskander 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Therapeutic Advances in Medical Oncology.</i> 2021;13:1-9
11.	Gadducci 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Cancers (Basel).</i> 2021 Dec 7;13(24):6155. doi: 10.3390/cancers13246155
12.	Green 2020	metodyka	praca poglądowa	<i>Am Soc Clin Oncol Educ Book.</i> 2020 Mar;40:1-7. doi: 10.1200/EDBK_280503
13.	Kasherman 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Future Oncol.</i> 2021 Mar;17(8):877-892. doi: 10.2217/fo-2020-0655
14.	Rousset-Rouviere 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Biomedicines.</i> 2021 Jun 2;9(6):632. doi: 10.3390/biomedicines9060632
15.	Toboni 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Curr Oncol Rep.</i> 2021 Nov 4;23(12):139. doi: 10.1007/s11912-021-01129-4
16.	Concin 2021	typ publikacji	wytyczne	<i>Virchows Archiv.</i> 2021;478:153-190
17.	Hamilton 2021	typ publikacji	wytyczne	<i>Gynecologic Oncology.</i> 2021;160:817-826
18.	NCT05201547 2022	Inne	wpis do rejestru, brak wyników (badanie DOMENICA)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05201547</a> . 2022
19.	André 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Annals of Oncology.</i> 2021;32:S845-S846
20.	Banerjee 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.</i> 2021;17:162
21.	Banerjee 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.</i> 2021;17:161-162
22.	Berton 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2021;39:15_suppl, 2564-2564
23.	Curigliano 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Tumori.</i> 2021;107(2_suppl):37
24.	Hanker 2021	Inne	brak dodatkowych PK względem pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Oncology Research and Treatment.</i> 2021;44:239-240
25.	Moreno 2018	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Cancer Research.</i> 2018;78(13_Supplement): CT053
26.	Oaknin 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>International Journal of Gynecological Cancer.</i> 2021;31:A74

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
27.	Oaknin 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Gynecologic oncology. 2021;162:S12–S13</i>
28.	Oaknin 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>International Journal of Gynecological Cancer. 2021;31:A85-A86</i>
29.	Oaknin 2021	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>International Journal of Gynecological Cancer. 2021;31:A2</i>
30.	Oaknin 2021	Inne	Doniesienie konferencyjne, w którym sprawdzano odpowiedź na leczenie w zależności od biomarkera, jakim jest TMB (ang. tumor mutational burden) (badanie GARNET)	<i>Annals of Oncology. 2021;32:S388-S389</i>
31.	Oaknin 2020	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Annals of Oncology. 2020;31:S1166</i>
32.	Oaknin 2020	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Gynecologic Oncology. 2020;159:6</i>
33.	Oaknin 2020	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>International Journal of Gynecological Cancer. 2020;30:A39-A40</i>
34.	Oaknin 2019	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Gynecologic Oncology. 2019;154:17</i>
35.	Oaknin 2018	Inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Annals of Oncology. 2018;29(Supplement 8):viii334</i>
36.	Pothuri 2021	Inne	brak dodatkowych PK względem pełnej publikacji badania GARNET, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021;9:A398</i>
37.	Kristeleit 2020a	Inne	Dostępne są aktualniejsze dane w innej publikacji	<i>Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(29_suppl):275–275</i>
38.	Kristeleit 2020b	Inne	Dostępne są aktualniejsze dane w innej publikacji	<i>Annals of Oncology. 2020; 31:S637</i>

## A.3.2. Przeszukanie dla BSC

**Tabela 42.**  
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów (przeszukanie dla BSC)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Chen 2022	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Frontiers in Oncology. 2022;12:812346</i>
2.	Egawa-Takata 2022	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer Sci. 2022;00:1–9</i>
3.	Matulonis 2022	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach (badanie NCT00942357)	<i>Gynecologic Oncology. 2022;164:428-436</i>
4.	Slomovitz 2022	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2022 Mar;164(3):481-491</i>
5.	Hori 2021	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>J Gynecol Oncol. 2021 Jul;32(4):e64</i>
6.	Mirza 2021	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach (abstrakt konferencyjny do badania NCT02730416)	<i>International journal of gynecological cancer. 2021;31:A371–372</i>
7.	van Weelden 2021	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek; badanie retrospektywne	<i>Am J Obstet Gynecol. 2021 Oct;225(4):407.e1-407.e16</i>
8.	Fader 2020	populacja	brak informacji na temat liczby pacjentek leczonych uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Clin Cancer Res. 2020 Aug 1;26(15):3928-3935</i>
9.	Mitsubishi 2020	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>BMJ Open. 2020 Feb 28;10(2):e035416</i>
10.	Yang 2020	populacja	pacjentki po zdiagnozowaniu nowotworu, kryterium wykluczenia stanowił m.in. rak nawrotowy	<i>BJOG. 2020 Jun;127(7):848-857</i>
11.	Lorusso 2019	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Gynecol Oncol. 2019 Dec;155(3):406-412</i>
12.	Matei 2019	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>New England Journal of Medicine. 2019;380:2317-2326</i>
13.	Geisler 2018	populacja	populacja mieszana, tylko 1 pacjentka z rakiem endometrium	<i>European Journal of Gynaecological Oncology. 2018;39:41-43</i>
14.	Fader 2018	populacja	brak informacji na temat liczby pacjentek leczonych uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 2018 Jul 10;36(20):2044-2051</i>
15.	Matulonis 2018	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach (abstrakt konferencyjny do badania GOG-258, NCT00942357)	<i>Journal of clinical oncology. 2018;36:5589</i>
16.	Matei 2017	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach (abstrakt konferencyjny do badania NCT00942357)	<i>Journal of clinical oncology. 2017;35:5505</i>



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
17.	Mirza 2017	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach, (abstrakt konferencyjny do badania NCT02730416)	<i>Journal of Clinical Oncology</i> 2017 35:15_suppl, TPS5611-TPS5611
18.	Pautier 2017	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2017 Feb;27(2):258-266
19.	Santin 2017	populacja	brak informacji na temat liczby pacjentek leczonych uprzednio CTH opartą na platynach	20th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology/International Journal of Gynecologic Cancer 2017;27:15–16
20.	Nakayama 2016	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Eur J Gynaecol Oncol.</i> 2016 Aug;37(4):488-492
21.	NCT02730416 2016	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02730416">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02730416</a> 6. 2016
22.	Santin 2016	populacja	brak informacji na temat liczby pacjentek leczonych uprzednio CTH opartą na platynach	16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society/International Journal of Gynecologic Cancer 2016;26:873–874
23.	Joly 2015	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach, (abstrakt konferencyjny do badania NCT00910091)	<i>European journal of cancer.</i> 2015;51:S541
24.	McMeekin 2015	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol.</i> 2015 Jul;138(1):36-40
25.	Oza 2015	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol.</i> 2015 Nov 1;33(31):3576-82
26.	Vergote 2015	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol.</i> 2015 Aug;138(2):278-84
27.	Volgger 2015	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2015 Feb;25(2):257-62
28.	Nagao 2014	populacja	pacjentki leczone w okresie okołopercyjnym	<i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2014 Nov;44(11):1040-4
29.	NCT02228681 2014	populacja	brak wyników w podgrupie pacjentek leczonych uprzednio CTH	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228681">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228681</a> 1. 2014
30.	NCT02065687 2014	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02065687">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02065687</a> 7. 2014
31.	Park 2013	populacja	pacjentki we wczesnym stadium choroby, badanie retrospektywne	<i>Eur J Cancer.</i> 2013 Mar;49(4):868-74
32.	Macciò 2012	populacja	brak wyników w podgrupie pacjentek leczonych uprzednio CTH	<i>Gynecologic Oncology.</i> 2012;124:417-425
33.	Egawa-Takata 2011	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2011 Dec;68(6):1603-10
34.	Ito 2011	populacja	CTH stosowało <80% pacjentek	<i>Gynecol Oncol.</i> 2011 Feb;120(2):193-7
35.	Nomura 2011	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Ann Oncol.</i> 2011 Mar;22(3):636-642



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
36.	Brown 2010	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer. 2010 Nov 1;116(21):4973-9</i>
37.	Moore 2010	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer. 2010 Dec 1;116(23):5407-14</i>
38.	Ang 2009	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Ann Oncol. 2009 Nov;20(11):1787-93</i>
39.	NCT00942357 2009	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00942357">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00942357</a> 7. 2009
40.	NCT00977574 2009	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00977574">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00977574</a> 4. 2009
41.	Vandenput 2009	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Int J Gynecol Cancer. 2009 Aug;19(6):1147-51</i>
42.	EUCTR2008- 000634-53-GB 2008	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2008-000634-53-GB">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2008-000634-53-GB</a>
43.	Nomura 2008	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Journal of clinical oncology: ASCO annual meeting proceedings. 2008;26:Abstract 16526</i>
44.	Papadimitriou 2008	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2008 Jul;110(1):87-92</i>
45.	Papadimitriou 2008	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2008 Oct;111(1):27-34</i>
46.	Sorbe 2008	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Int J Gynecol Cancer. 2008 Jul-Aug;18(4):803-8</i>
47.	Susumu 2008	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2008 Jan;108(1):226-33</i>
48.	Bruner 2007	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Qual Life Res. 2007 Feb;16(1):89-100</i>
49.	du Bois 2007	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Gynecol Oncol. 2007 Dec;107(3):518-25</i>
50.	Shimada 2007	populacja	CTH stosowało <80% pacjentek, brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Int J Gynecol Cancer. 2007 Jan-Feb;17(1):210-4</i>
51.	Long 2006	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2006 Mar;100(3):501-5</i>
52.	Randall 2006	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 2006 Jan 1;24(1):36-44</i>
53.	Scudder 2005	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2005 Mar;96(3):610-5</i>
54.	Fleming 2004	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 2004 Jun 1;22(11):2159-66</i>
55.	Hirai 2004	populacja	brak informacji, że stosowano uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2004 Aug;94(2):471-6</i>
56.	Soper 2004	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2004 Oct;95(1):95-100</i>
57.	Thigpen 2004	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 2004 Oct 1;22(19):3902-8</i>

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
58.	Whitney 2004	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2004 Jan;92(1):4-9</i>
59.	NCT00063999 2003	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00063999">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00063999</a> 9. 2003
60.	Nishio 2003	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>International Journal of Clinical Oncology. 2003;8:45-48</i>
61.	van Wijk 2003	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Eur J Cancer. 2003 Jan;39(1):78-85</i>
62.	von Minckwitz 2002	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Eur J Cancer. 2002 Nov;38(17):2265-71</i>
63.	Gebbia 2001	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Ann Oncol. 2001 Jun;12(6):767-72</i>
64.	Hoskins 2001	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 2001 Oct 15;19(20):4048-53</i>
65.	Ota 2001	populacja	liczebność grupy, ≤5 pacjentek z rakiem endometrium	<i>Jpn J Clin Oncol. 2001 Aug;31(8):395-8</i>
66.	Pandya 2001	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Am J Clin Oncol. 2001 Feb;24(1):43-6</i>
67.	Dimopoulos 2000	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 2000 Jul;78(1):52-7</i>
68.	Lopez 2000	populacja	pacjenci z nowotworami innymi niż rak endometrium	<i>Cancer Chemother Pharmacol. 2000;46(5):411-5</i>
69.	Thigpen 1999	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 1999 Jun;17(6):1736-44</i>
70.	Pierga 1997	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 1997 Aug;66(2):246-9</i>
71.	Lentz 1996	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>J Clin Oncol. 1996 Feb;14(2):357-61</i>
72.	Pierga 1996	populacja	CTH było uprzednio leczonych <80% pacjentek	<i>Gynecol Oncol. 1996 Jan;60(1):59-63</i>
73.	Pinelli 1996	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Gynecol Oncol. 1996 Mar;60(3):462-7</i>
74.	Long 1995	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 1995 Aug;58(2):240-3</i>
75.	Deppe 1994	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Eur J Gynaecol Oncol. 1994;15(4):263-6</i>
76.	Barrett 1993	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Am J Clin Oncol. 1993 Dec;16(6):494-6</i>
77.	Burke 1991	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol. 1991 Mar;40(3):264-7</i>
78.	Piver 1991	populacja	CTH było uprzednio leczonych <80% pacjentek	<i>Am J Clin Oncol. 1991 Jun;14(3):200-2</i>
79.	Barton 1990	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH (tylko u 1 pacjentki terapia cytotoksyczna, nie określono czy oparta na platynach)	<i>Cancer Chemother Pharmacol. 1990;26 Suppl:S4-6</i>
80.	Green 1990	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Obstet Gynecol. 1990 Apr;75(4):696-700</i>

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
81.	Ayoub 1988	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecologic Oncology</i> 1988 31;2:327-337
82.	Nishida 1988	populacja	populacja mieszana, tylko 3 pacjentki z rakiem macicy, nieleczonym uprzednio CTH	<i>Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.</i> 1988 May;40(5):635-9
83.	Alberts 1987	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Gynecol Oncol.</i> 1987 Feb;26(2):193-201
84.	Edmonson 1987	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Gynecol Oncol.</i> 1987 Sep;28(1):20-4
85.	Levin 1987	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Semin Oncol.</i> 1987 Dec;14(4 Suppl 4):12-9
86.	Edmonson 1986	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Cancer Treat Rep.</i> 1986 Aug;70(8):1019-20
87.	Ploch 1985	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Nowotwory.</i> 1985;35:255-261
88.	Stanton 1985	populacja	populacja mieszana, tylko 1 pacjentka z rakiem endometrium	<i>Cancer Res.</i> 1985 Apr;45(4):1862-8
89.	Cohen 1984	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Obstetrics and Gynecology</i> 1984 63;5:719-726
90.	Joss 1984	populacja	populacja mieszana, tylko 1 pacjentka z rakiem endometrium	<i>Invest New Drugs.</i> 1984;2(3):297-304
91.	Lovecchio 1984	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Obstet Gynecol.</i> 1984 Apr;63(4):557-60
92.	Rendina 1984	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.</i> 1984 Jun;17(4):285-91
93.	Slavik 1984	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Cancer Treat Rep.</i> 1984 May;68(5):809-11
94.	Thigpen 1984	populacja	brak informacji czy CTH, którą uprzednio przyjmowały pacjentki była CTH opartą na platynach	<i>Am J Clin Oncol.</i> 1984 Jun;7(3):253-6
95.	Hald 1983	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Eur J Gynaecol Oncol.</i> 1983;4(2):83-7
96.	Horton 1982	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer</i> 1982 49;12:2441-2445
97.	Seski 1982	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Obstet Gynecol.</i> 1982 Feb;59(2):225-8
98.	Wittczak-Ploch 1982	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Ginekol Pol.</i> 1982;53(3):123-8
99.	Quinn 1981	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Aust N Z J Obstet Gynaecol.</i> 1981 Nov;21(4):226-9
100.	Piver 1980	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer.</i> 1980 Jan 15;45(2):268-72
101.	Thigpen 1979	populacja	CTH opartą na platynach stosowało <80% pacjentek	<i>Cancer Treat Rep.</i> 1979 Jan;63(1):21-7
102.	Bonte 1978	populacja	brak informacji czy pacjentki były leczone uprzednio CTH	<i>Gynecol Oncol.</i> 1978 Feb;6(1):60-75
103.	Horton 1978	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Cancer Treat Rep.</i> 1978 Jan;62(1):159-61

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
104.	Wait 1973	populacja	pacjentki nieleczone uprzednio CTH opartą na platynach	<i>Obstet Gynecol.</i> 1973 Jan;41(1):129-36
105.	Chang 2021	interwencja	przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych DOS	<i>Oncologist.</i> 2021;26:e1786-e1799
106.	Mileshkin 2019	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (anastrozol)	<i>Gynecol Oncol.</i> 2019 Jul;154(1):29-37
107.	EUCTR2017-000607-25-BE 2017	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (selinexor)	<a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000607-25-BE">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000607-25-BE</a> . 2017
108.	Vale 2012	interwencja	przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych DOS	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2012 Aug 15;2012(8):CD003915
109.	Di Legge 2011	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (liposomalna DOX)	<i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2011 Nov;21(8):1446-51
110.	Saso 2011	interwencja	przegląd systematyczny nieuwzględniający pacjentów leczonych DOS	<i>BMJ</i> 2011;342:d3954
111.	Angioli 2007	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (liposomalna DOX)	<i>Int J Gynecol Cancer.</i> 2007 Jan-Feb;17(1):88-93
112.	NCT00492778 2007	interwencja	w badaniu oceniano skuteczność RTH	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00492778">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00492778</a> . 8. 2007
113.	du Bois 2006	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (liposomalna DOX)	<i>Ann Oncol.</i> 2006 Jan;17(1):93-6
114.	Escobar 2003	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (liposomalna DOX)	<i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2003 Nov;129(11):651-4
115.	Muggia 2002	interwencja	badanie, w którym oceniano terapię niespełniającą kryteriów włączenia (liposomalna DOX)	<i>J Clin Oncol.</i> 2002 May 1;20(9):2360-4
116.	Lhomme 1999	interwencja	badanie dla tryptoreliny, w którym nie uwzględniono ocenianych komparatorów	<i>Gynecologic Oncology.</i> 1999;75:187-193
117.	Hamm 1991	interwencja	badanie dla toremifenu, w którym nie uwzględniono ocenianych komparatorów	<i>J Clin Oncol.</i> 1991 Nov;9(11):2036-41
118.	Slayton 1982	interwencja	etopozyd w monoterapii	<i>Cancer Treatment Reports.</i> 1982;66:1669-1671
119.	Cella 2010	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych	<i>Gynecol Oncol.</i> 2010 Dec;119(3):538-42
120.	Sall 1979	punkty końcowe	brak analizowanych punktów końcowych, w badaniu porównywano drogi podania leku	<i>Am J Obstet Gynecol.</i> 1979 Nov 1;135(5):647-50
121.	Eskander 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2021 Mar 16;13:17588359211001199
122.	Koskas 2021	metodyka	rekomendacje	<i>International Journal of Gynecology and Obstetrics.</i> 2021;155:45-60
123.	Lima 2021	metodyka	praca poglądowa	<i>Clinical Oncology.</i> 2021;33:608-615

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
124.	Petousis 2021	metodyka	krótki opis 3 badań	<i>International Journal of Gynecological Cancer. 2021;31:15</i>
125.	Tamauchi 2018	metodyka	badanie retrospektywne wśród pacjentek we wczesnym stadium choroby	<i>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2018;44:151-156</i>
126.	Tortorella 2018	metodyka	badanie retrospektywne wśród pacjentek leczonych adjuwantowo	<i>Gynecologic Oncology. 2018;149:291-296</i>
127.	Rabinovich 2015	metodyka	badanie retrospektywne, w którym interwencja była RTH	<i>Anticancer Research. 2015;35:2893-2900</i>
128.	Tirmazy 2014	metodyka	badanie retrospektywne, w którym nie opisano sposobu wcześniejszego leczenia	<i>Anticancer Research 2014 34:7 (3793-3798)</i>
129.	Makker 2013	metodyka	badanie retrospektywne dla jednego z komparatorów (DOX)	<i>Int J Gynecol Cancer. 2013 Jun;23(5):929-34</i>
130.	Powell 2010	metodyka	praca poglądowa	<i>Clinical Ovarian Cancer. 2010;3:21-28</i>
131.	Hoskins 2008	metodyka	badanie RWD w populacji pacjentek z mięśniakiem	<i>Gynecol Oncol. 2008 Jan;108(1):58-62</i>
132.	Manfredi 2008	metodyka	zastosowanie badań obrazowych MRI w okresie okołoperacyjnym, w celach prognostycznych	<i>Radiologia Medica. 2008;113:1143-1156</i>
133.	Kline 1987	metodyka	jednoramienne badanie RWD przedstawiające wyłącznie wyniki dla komparatora	<i>Cancer Treat Rep. 1987 Mar;71(3):327-8</i>
134.	Thigpen 1981	metodyka	praca poglądowa	<i>Cancer. 1981 Jul 15;48(2 Suppl):658-65</i>
135.	Ray-Coquard 2021	typ publikacji	abstrakt konferencyjny z informacją o prowadzonym badaniu ROCSAN, brak wyn ków	<i>Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, TPS5604-TPS5604</i>
136.	Ray-Coquard 2021	typ publikacji	abstrakt konferencyjny z informacją o prowadzonym badaniu GYNET, brak wyników	<i>Annals of oncology. 2021;32:S769</i>
137.	Mirza 2021	typ publikacji	abstrakt konferencyjny z informacją o prowadzonym badaniu RUBY, brak wyn ków	<i>Annals of oncology. 2021;32:S770-S771</i>
138.	Mirza 2020	typ publikacji	abstrakt konferencyjny z informacją o prowadzonym badaniu RUBY, brak wyn ków	<i>Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, TPS6107-TPS6107</i>
139.	Scambia 2020	typ publikacji	abstrakt konferencyjny, brak publikacji pełnotekstowej	<i>Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 6087-6087</i>
140.	Miller 2018	typ publikacji	abstrakt konferencyjny, brak publikacji pełnotekstowej (badanie ZoptEC)	<i>Journal of clinical oncology. 2018;36:5503</i>
141.	Glasspool 2016	typ publikacji	abstrakt konferencyjny z informacją o prowadzonym badaniu ENGOT-GYN1, brak wyników	<i>Journal of clinical oncology. 2016;34:TPS5603</i>
142.	NCT02725268 2016	typ publikacji	wpis do rejestru, brak publ kacji pełnotekstowej	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02725268">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02725268</a> . 2016
143.	Amant 2015	typ publikacji	opis klasyfikacji FIGO	<i>International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015;131:S96-S104</i>

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
144.	Fleming 2015	typ publikacji	publikacja opisu przypadku wraz z przeglądem i komentarzem	<i>J Clin Oncol.</i> 2015 Nov 1;33(31):3535-40
145.	Miller 2014	typ publikacji	abstrakt konferencyjny z informacją o prowadzonym badaniu ZoptEC, brak wyników	<i>Journal of clinical oncology.</i> 2014;32:TPS56630
146.	Amant 2012	typ publikacji	opis klasyfikacji FIGO	<i>International Journal of Gynecology and Obstetrics.</i> 2012;119:S110-S117
147.	NA 2012	typ publikacji	doniesienie na temat prowadzonych badań	<i>BMJ.</i> 2012 Dec 12;345:e8383
148.	Kokka 2009	typ publikacji	protokół do przeglądu systematycznego	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2009, ssue 3. Art. No.: CD007926
149.	Susumu 2008	typ publikacji	korespondencja w sprawie publikacji (dotyczy populacji pacjentek we wczesnym stadium zaawansowania choroby)	<i>Gynecologic Oncology.</i> 2008;109:434-436
150.	Herzog 2004	typ publikacji	edytorial	<i>Gynecol Oncol.</i> 2004 Jan;92(1):1-3
151.	Qiao Shu-min 1982	typ publikacji	praca, w której opisano zastosowanie CIS w różnych nowotworach	<i>Chinese Medical Journal.</i> 1982;95:557-564
152.	Slavik 1982	typ publikacji	publikacja nt. protokołu prowadzenia badań II fazy opracowanego przez grupę roboczą ds. ginekologii onkologicznej	<i>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.</i> 1982;5:483-486
153.	EUCTR2021-003871-32-ES 2021	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2021-003871-32-ES.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2021-003871-32-ES.</a> 2021
154.	EUCTR2019-004112-60-GR 2020	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2019-004112-60-GR.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2019-004112-60-GR.</a> 2020
155.	EUCTR2020-000172-38-FR 2020	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2020-000172-38-FR.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2020-000172-38-FR.</a> 2020
156.	NCT04652076 2020	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04652076.">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04652076.</a> 2020
157.	EUCTR2019-001576-11-FI 2019	inne	wpis do rejestru, badanie w toku (RUBY), brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2019-001576-11-FI.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2019-001576-11-FI.</a> 2019
158.	EUCTR2019-002662-12-FR 2019	inne	wpis do rejestru, badanie w toku (ROCSAN), brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2019-002662-12-FR.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2019-002662-12-FR.</a> 2019
159.	ACTRN1261900900112 2019	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12619000900112.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=ACTRN12619000900112.</a> 2019
160.	NCT03914612 2019	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914612.">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914612.</a> 2019
161.	EUCTR2017-004387-35-ES 2018	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2017-004387-35-ES.">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2017-004387-35-ES.</a> 2018
162.	NCT03503786 2018	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03503786.">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03503786.</a> 2018
163.	NCT03671811 2018	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671811.">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671811.</a> 2018



Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
164.	NCT03603184 2018	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603184">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603184</a> 4. 2018
165.	NCT03570437 2018	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570437</a> 7. 2018
166.	ISRCTN163206 34 2017	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=ISRCTN16320634">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=ISRCTN16320634</a> . 2017
167.	EUCTR2014- 005394-37-DE 2016	inne	wpis do rejestru, brak publ kacji pełnotekstowej	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-005394-37-DE">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2014-005394-37-DE</a> . 2016
168.	NCT02866370 2016	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866370">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866370</a> . 2016
169.	NCT03005015 2016	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03005015">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03005015</a> . 2016
170.	EUCTR2012- 005546-38-IT 2013	inne	wpis do rejestru, brak publ kacji pełnotekstowej	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-005546-38-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2012-005546-38-IT</a> . 2013
171.	EUCTR2013- 002109-73-GB 2013	inne	wpis do rejestru, brak publ kacji pełnotekstowej	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2013-002109-73-GB">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2013-002109-73-GB</a> . 2013
172.	NCT01770171 2012	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01770171">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01770171</a> 1. 2012
173.	EUCTR2008- 007167-16-IT 2009	inne	wpis do rejestru, brak publ kacji pełnotekstowej	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2008-007167-16-IT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2008-007167-16-IT</a> . 2009
174.	CTRI/2009/091/ 000160 2009	inne	raport z badania, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=CTRI/2009/091/000160">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=CTRI/2009/091/000160</a> . 2009
175.	NCT00739830 2008	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00739830">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00739830</a> 0. 2008
176.	EUCTR2007- 004060-40-AT 2007	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2007-004060-40-AT">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=EUCTR2007-004060-40-AT</a> . 2007
177.	JPRN- C000000170 2005	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-C000000170">https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TriallD=JPRN-C000000170</a> . 2005
178.	NCT00052312 2003	inne	wpis do rejestru, brak wyników	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00052312">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00052312</a> 2. 2003
179.	Colombo 2021	inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania KEYNOTE-775, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Annals of oncology</i> . 2021;32:S729–S730
180.	Makker 2021	inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania KEYNOTE-775, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Gynecologic oncology</i> . 2021;162:S4
181.	Makker 2021	inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania KEYNOTE-775, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>International journal of gynecological cancer</i> . 2021;31:A4–A5

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
182.	Makker 2019	inne	brak nowszych wyników niż w pełnej publikacji badania KEYNOTE-775, publikacja w formie doniesienia konferencyjnego	<i>Journal of clinical oncology. 2019;37:TPS5607</i>
183.	Alberini 1982	język	publikacja w języku włoskim	<i>Minerva Ginecologica. 1982;34:99-104</i>



# Aneks B. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy (*critical appraisal*)

## B.1. Badanie GARNET

### GARNET, kohorta A1 [13–18]

**Wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie I fazy, którego celem była ocena bezpieczeństwa i działania klinicznego DOS u dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium (dMMR/MSI-H), który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę**

#### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjentki w wieku  $\geq 18$  lat;
2. Histologicznie potwierdzony nawrotowy lub zaawansowany (stadium  $\geq$ IIIB) rak endometrium;
3. Dowolny typ histologiczny raka endometrium z wykluczeniem mięsaka endometrium (w tym miesakoraka);
4. Obecność zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1;
5. Wystąpienie upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej;
6. Wystąpienie progresji zaawansowanego/nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii 2-lekowej zawierającego platynę;
7. Wcześniejsze zastosowanie nie więcej niż dwóch linii terapii przeciwnowotworowej w leczeniu choroby nawrotowej lub zaawansowanej. Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii przeciwnowotworowych;
8. Przedstawienie 2 skanów wykazujących wzrost w pomiarach guza, które spełniają kryteria progresji choroby w trakcie lub po ostatniej terapii systemowej według klasyfikacji RECIST 1.1;
9. Obecność co najmniej 1 mierzalnej zmiany w momencie kwalifikacji do badania;
10. Dostępna archiwalna tkanka nowotworowa utrwalona w formalinie i zatopiona w parafinie. W przypadku pacjentek, które nie mają tkanki archiwalnej, przed rozpoczęciem badania należy wykonać nową biopsję w celu uzyskania próbki tkanki. W przypadku pacjentek bez dostępnej tkanki archiwalnej biopsję należy wykonać ze zmian nowotworowych (pierwotnych lub przerzutowych), które są łatwo dostępne i charakteryzują się niskim ryzykiem związanym z biopsją, z wykluczeniem biopsji wątroby, mózgu, płuc/śródpiercia, trzustki oraz endoskopowych zabiegów wykraczających poza przełyk, żołądek lub jelita;
11. Sprawność w stopniu 0-1 według klasyfikacji ECOG;
12. Ujemny wynk testu ciążyowego z surowicy w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki badanego leku; Wyjątek stanowią pacjentki spełniające kryteria: wiek  $\geq 45$  lat i brak miesiączki od  $>1$  roku; brak miesiączki przez  $< 2$  lat bez histerektomii i wycięcia jajnika oraz wartość hormonu folikulotropowego (FSH) w zakresie pomenopauzalnym; po histerektomii, po obustronnym wycięciu jajników lub po podwiązaniu jajowodów. Histerektomia lub wycięcie jajnika muszą być potwierdzone w dokumentacji medycznej z przeprowadzenia zabiegu lub w badaniach obrazowych. Podwiązanie jajowodów musi być potwierdzone w dokumentacji medycznej.
13. Zgoda się na stosowanie 1 wysoce skutecznej formy antykoncepcji począwszy od wizyty przesiewowej przez 150 dni po ostatniej dawce badanego leku;
14. Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)  $\geq 1500/\mu\text{l}$ ; liczba płytek krwi  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ; stężenie hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl lub  $\geq 5,6$  mmol/l; stężenie kreatyniny nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy lub klirens kreatyniny  $\geq 50$  mL/min dla pacjentek ze stężeniem kreatyniny powyżej 1,5 x górnej granicy normy; stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 1,5-krotnie górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny bezpośredniej nieprzekraczające górnej granicy normy; w przypadku braku przerzutów do wątroby aktywność AST lub ALT nieprzekraczająca ponad 2,5-krotnie wartość górnej granicy normy; w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby aktywność AST lub ALT nieprzekraczająca ponad 5-krotnie wartość górnej granicy normy; czas protrombinowy (PT) lub międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) nieprzekraczająca ponad 1,5-krotnie wartość górnej granicy normy, chyba że pacjentka otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe (pod warunkiem że PT lub częściowa tromboplastyna (PTT) mieszczą się w zakresie terapeutycznym). Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) nieprzekraczający ponad 1,5-krotnie wartość górnej granicy, chyba że pacjentka otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe (pod warunkiem że PT lub PTT znajdują się w zakresie terapeutycznym).

#### Najważniejsze kryteria wykluczenia

### GARNET, kohorta A1 [13–18]

1. Stosowanie w przeszłości leczenia cząsteczkami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1);
2. Występowanie niekontrolowanych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
3. Występowanie innych nowotworów złośliwych, które postępowały lub wymagały aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 2 lat, za wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry, raka kolczystokomórkowego skóry, które zostały poddane terapii lub raka przedinwazyjnego szyjki macicy;
4. Ciężka, niekontrolowana choroba, niezłośliwa choroba ogólnoustrojowa lub czynna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego;
5. Ciąża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w przewidywanym czasie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej przez 150 dni po ostatniej dawce badanego leku;
6. Diagnoza niedoboru odporności lub otrzymywanie ogólnoustrojowej steroidoterapii lub innej formy terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką DOS;
7. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności HIV;
8. Aktywne zapalenie wątroby typu B lub zapalenie wątroby typu C;
9. Wystąpienie czynnej choroby autoimmunologicznej, która w ciągu ostatnich 2 lat wymagała leczenia systemowego (tj. z użyciem środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w niewydolności nadnerczy lub przysadki itd.) nie jest uważana za formę leczenia systemowego. Dozwolone jest stosowanie sterydów wziewnych, miejscowe wstrzykiwanie sterydów oraz sterydowych kropli do oczu;
10. Wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc;
11. Brak poprawy (tj. do  $\leq$  stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego) po zdarzeniach niepożądanych wywołanych radioterapią i chemioterapią lub otrzymanie transfuzji produktów krwi (w tym płytek krwi lub krwinek czerwonych) lub otrzymanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (w tym G-CSF i GM-CSF lub rekombinowanej erytropoetyny) w ciągu 3 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku;
12. Udział w badaniu terapii eksperymentalnej w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku;
13. Wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, terapie celowane, radioterapia lub immunoterapia) w ciągu 21 dni lub mniej niż 5-krotność okresu półtrwania ostatniej terapii przed dniem 1 badania, w zależności od tego, który z tych okresów jest krótszy. Uwaga: paliatywna radioterapia małego obszaru >1 tydzień przed 1. dniem leczenia w ramach badania jest dozwolona;
14. Brak poprawy w wystarczającym stopniu ( $\leq$  stopień 1.) po zdarzeniach niepożądanych i/lub powikłaniach po dużych zabiegach chirurgicznych przed rozpoczęciem leczenia;
15. Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 14 dni od planowanego rozpoczęcia terapii DOS;
16. Wcześniej stwierdzona nadwrażliwość na DOS lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### Oceniane punkty końcowe

#### I-rzędowe PK

- Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR);
- Czas trwania odpowiedzi (DOR);

#### Pozostałe PK

- ORR związane z odpowiedzią immunologiczną;
- DOR związany z odpowiedzią immunologiczną;
- Wskaźnik kontroli choroby (DCR);
- DCR związany z odpowiedzią immunologiczną;
- Przeżycie wolne od progresji (PFS);
- PFS związane z odpowiedzią immunologiczną;
- Przeżycie całkowite (OS);
- Profil bezpieczeństwa;
- Badania laboratoryjne;
- Farmakokinetyka;
- Farmakodynamika;
- Jakość życia.

### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	Kohorta A1	
	1. marca 2020 r.	1. listopada 2021 r.
<b>Data odcięcia zbierania danych</b>		
<b>Liczba pacjentek</b>	108 <sup>a</sup>	143 <sup>a</sup>
<b>Wiek [lata], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>	64,5 (IQR 58,5–69,5)	65,0 (39–85)
<b>Status wg ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>	42 (38,9)
	<b>1</b>	66 (61,1)
<b>Zaawansowane stadium choroby, n (%)</b>	58 (53,7)	bd

<b>GARNET, kohorta A1 [13–18]</b>			
<b>Nawroty choroby, n (%)</b>	50 (46,3)	bd	
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	41 (38,0)	62 (43,4)
	<b>II</b>	9 (8,3)	
	<b>III</b>	38 (35,2)	81 (56,6)
	<b>IV</b>	20 (18,5)	
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	<b>rak endometrium typu I – endometrioidalny G1 / 2</b>	71 (65,7)	92 (64,3)
	<b>rak endometrioidalny G3</b>	bd	21 (14,7)
	<b>rak surowiczy</b>	5 (4,6)	7 (4,9)
	<b>rak jasnokomórkowy</b>	1 (0,9)	1 (0,7)
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	1 (0,9)	1 (0,7)
	<b>rak niezróżnicowany</b>	4 (3,7)	4 (2,8)
	<b>rak mieszany</b>	6 (5,6)	7 (4,9)
	<b>rak endometrium inny niż wymienione</b>	14 (13,0)	4 (2,8)
	<b>gruczolakorak</b>	5 (4,6)	bd
	<b>nieokreślony</b>	bd	4 (2,8)
	<b>nieznany</b>	1 (0,9)	2 (1,4)
	<b>Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)</b>	<b>1</b>	31 (28,7)
<b>2</b>		42 (38,9)	bd
<b>3</b>		30 (27,8)	bd
<b>Nieklasyfikowany</b>		5 (4,6)	bd
<b>Liczba uprzednich terapii<sup>c</sup>, n (%)</b>	<b>1</b>	69 (63,9)	90 (62,9)
	<b>2</b>	27 (25,0)	35 (24,5)
	<b>≥3</b>	12 (11,1)	18 (12,6)
<b>Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej<sup>d</sup>, n (%)</b>	<b>0</b>	49 (45,4)	bd
	<b>1</b>	48 (44,4)	bd
	<b>2</b>	10 (9,3)	bd
	<b>3</b>	1 (0,9)	bd
<b>Wcześniejsza operacja raka endometrium, n (%)</b>	98 (90,7)	125 (88,7) <sup>b</sup>	
<b>Wcześniejsza RTH, n (%)</b>	77 (71,3)	101 (70,6)	
<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>	11,78 (15,896) / 6,6 (0,2–123,0)	bd	
<b>Interwencja i komparator</b>			
<b>Schemat leczenia</b>	<b>Część 1:</b> Zwiększanie dawki DOS według schematu: 1 mg/kg 3 mg/kg 10 mg/kg Za zgodą badaczy i sponsora, możliwość rozważenia dalszego zwiększania dawki – maksymalnie do 20 mg/kg. W przypadku wystąpienia toksyczności u <33% pacjentek,		

**GARNET, kohorta A1 [13–18]**

przy określonym dawkowaniu, dopuszczono włączenie dodatkowo 6 pacjentek celem uzyskania danych potrzebnych do oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz ustalenia stałej dawki dla 2 części badania.

**Część 2A:**

DOS w dawce 500 mg co 3 tyg. – 4 pierwsze infuzje leku, a następnie DOS w dawce 1000 mg co 6 tyg. Początkowo do każdego dawkowania przydzielonych zostanie 6 pacjentek.

**Część 2B:**

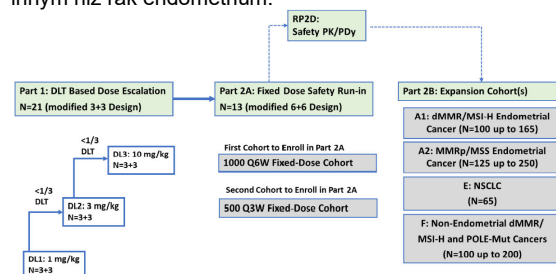
DOS w dawce ustalonej w oparciu o dane z części 1 i 2A. wyodrębniono 4 kohorty w zależności od nowotworu:

A1 – około 100 pacjentek (do 165) z rakiem endometrium dMMR/MSI-H (populacja uwzględniona w niniejszej analizie);

A2 – około 125 pacjentek (do 250) z rakiem endometrium MMp/MSS;

E – około 65 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca;

F – około 100 pacjentów z guzem dMMR/MSI-H i POLE innym niż rak endometrium.



<b>Kointerwencje</b>	brak
<b>Okres interwencji [mies.], mediana (zakres/IQR)</b>	Data odcięcia 08.07.2019 r.: 11,2 (zakres 0,03–22,11) Data odcięcia 01.03.2020 r.: 16,3 (IQR 9,5–22,1) Data odcięcia 01.11.2021 r.: 27,6
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IID
<b>Zaślepienie</b>	Osoby oceniające wynik
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywne
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie udziału w badaniu (data odcięcia 01.11.2021 r.): 108/153 (70,6) opis prawidłowy: • progresja choroby – 66 (43,1) • AE – 24 (15,7) • decyzja pacjenta – 6 (3,9) • kryteria kliniczne – 9 (5,9) • inne – 3 (2,0)
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Dane utracone traktowane były jako losowa utrata, brak imputacji danych utraconych
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	nd
<b>Metoda analizy wyników</b>	• Bezpieczeństwo: mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dostarlimabu • Skuteczność: mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę dostarlimabu i dla których dostępne były dane z co najmniej 24 tyg. obserwacji
<b>Ocena NICE</b>	8/8

### GARNET, kohorta A1 [13–18]

#### Lokalizacja badania

Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Włochy, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania)

#### Sponsor badania

Tesaro, Inc.

a) Liczba pacjentek, które zostały uwzględnione w analizie skuteczności; b) Dane dla 141 pacjentek; c) Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 1 linię wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej; d) Z wykluczeniem leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego i terapii hormonalnej.

## B.2. Badania dla BSC

### KEYNOTE-775 [29–35]

**Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatinibem w porównaniu z CTH u dorosłych pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, który uległ progresji w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę**

*W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę leczoną CTH i tylko dla tej grupy przedstawiono charakterystykę badania.*

#### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjentki w wieku  $\geq 18$  lat;
2. Histologicznie potwierdzony zaawansowany, nawrotowy lub przerzutowy rak endometrium;
3. Dowolny typ histologiczny raka endometrium z wykluczeniem mięsaka endometrium;
4. Wystąpienie progresji zaawansowanego/nawrotowego raka endometrium w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu leczenia zawierającego platynę;
5. Wcześniejsze leczenie nie więcej niż dwoma liniami CTH zawierającej związku platyny, pod warunkiem, że jedna z linii stanowiła CTH neoadjuwantową lub adjuwantową;
6. Wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi dopuszczone i nie wliczane do liczby zastosowanych terapii przeciwnowotworowych;
7. Obecność zmiany lub zmian nowotworowych umożliwiających ocenę odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST 1.1;
8. Dostępność biopsji do oceny pod kątem statusu MMR;
9. Sprawność w stopniu 0-1 według klasyfikacji ECOG.

#### Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Stosowanie w przeszłości leczenia cząsteczkami skierowanymi przeciwko białku programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1) lub czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF).

#### Oceniane punkty końcowe

##### I-rzędowe PK

- PFS;
- OS;

##### Pozostałe PK

- ORR;
- Profil bezpieczeństwa;
- Jakość życia;
- DOR.

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	DOX / PAC	
Liczba pacjentek	416	
Status MMR, n (%)	dMMR	65 (15,6)
	pMMR	351 (84,4)
Wiek [lata], mediana (zakres)	65 (35–86)	
Status wg ECOG,	0	241 (57,9)

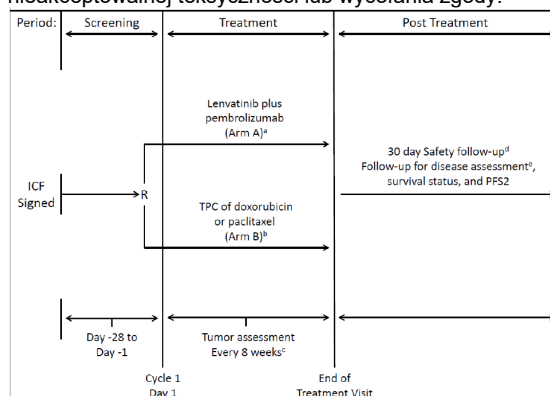
KEYNOTE-775 [29–35]		
n (%)	1	175 (42,1)
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)	I	bd
	II	bd
	III	bd
	IV	bd
Podtyp histologiczny, n (%)	rak endometrium typu I	254 (61,1)
	rak surowiczy	115 (27,6)
	rak jasnokomórkowy	17 (4,1)
	rak płaskonabłonkowy	bd
	rak niezróżnicowany	bd
	rak mieszany	16 (3,8)
	rak endometrium typu II, inny niż wymienione	bd
	gruczolakorak	bd
	nieznany	bd
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	bd
	2	bd
	3	bd
	Nieklasyfikowany	bd
Liczba uprzednich terapii <sup>a</sup> , n (%)	1	315 (75,7)
	2	101 (24,3)
	3	0 (0)
	≥4	0 (0)
Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
Wcześniejsza RTH, n (%)		199 (47,8)
Wcześniejsza HTH, n (%)		44 (10,6)
Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)		bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1	
Schemat leczenia	<p><b>Screening:</b> do 28 dni</p> <p><b>Randomizacja</b> do jednej z dwóch grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab w dawce 200 mg IV co 3 tyg. + lenwatynib w dawce 20 mg doustnie 1x na dobę (QD)</li> <li>• CTH (<b>doksorubicyna</b> w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała IV co 3 tyg (Q3W). lub <b>paklitaksel</b> w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała IV co tydzień przez 3 tyg., następnie 1 tydzień przerwy)</li> </ul> <p>Ocenę progresji guza zgodnie z RECIST 1.1 powtarzano co 8 tyg.</p>	

## KEYNOTE-775 [29–35]

Nie dopuszczono *cross-over*

**Follow-up:** 30 dni

Pacjentki mogły kontynuować przyjmowanie terapii do momentu wystąpienia progresji, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, otrzymania 35 dawek pembrolizumabu w ramach badania lub przyjęcia skumulowanej dawki 500 mg/m<sup>2</sup> doxorubicyny. Po przyjęciu 35 cykli pembrolizumabu, istniała możliwość kontynuacji leczenia lenwatynibem do momentu progresji, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody.



<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [mies.], mediana (IQR)</b>	12,2 (bd)
<b>Follow-up [mies.], mediana (zakres)</b>	12,2 (bd)
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, ze stratyfikacją ze względu na status MMR, a następnie w podgrupie pacjentek z pMMR ze względu na ECOG, obszar geograficzny i wcześniejszą RTH miednicy mniejszej
<b>Zaślepienie</b>	Osoby oceniające wynik
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie udziału w badaniu: 285/416 (68,5) opis prawidłowy: progresja choroby w badaniu radiograficznym – 173 (41,6) progresja choroby w ocenie klinicznej – 24 (5,8) AE – 33 (7,9) wycofanie zgody – 29 (7,0) CR – 3 (0,7) decyzja lekarza – 20 (4,8) utrata z FU – 2 (0,5)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Cenzorowanie
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Lista Eisai & Merck & Co.
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Superiority
<b>Metoda analizy wyników</b>	<b>Skuteczność:</b> ITT <b>Bezpieczeństwo:</b> mITT – wszyscy pacjenci zrekrutowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone Ameryki, Kanada, Argentyna, Brazylia, Meksyk, Kolumbia, Australia, Nowa Zelandia, Francja, Niemcy, Polska, Irlandia, Wielka Brytania, Włochy, Hiszpania, Izrael, Turcja, Japonia, Korea Płd., Taiwan, Rosja)
<b>Sponsor badania</b>	Eisai Inc.

a) dotyczy CTH zawierającej związku platyny.

## IXAMPLE2 [36, 37]

**Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy oceniające iksabepilon względem PAC lub DOX w drugiej linii leczenia kobiet z zaawansowanym rakiem endometrium.**

*W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę leczoną DOX lub PAC i tylko dla tej grupy przedstawiono charakterystykę badania.*

### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Kobiety w wieku  $\geq 18$  r.ż.;
2. Potwierdzona histologicznie lub cytologicznie diagnoza zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka endometrium, nie poddającego się terapii o działaniu lokalnym;
3. Stan sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS)  $\geq 70$ ;
4. Mierzalna lub niemierzalna progresja choroby po ostatniej terapii, w tym po co najmniej jednym schemacie zawierającym związki platyny;
5. Terapia maksymalnie dwoma schematami cytotoksycznej CTH, w tym co najmniej jednym opartym na związkach platyny (dopuszczalne były jakiegokolwiek inne niecytotoksyczne terapie, w tym przeciwciałami monoklonalnymi, cytokinami, inhibitorami transdukcji sygnału, HTH, RTH);
6. Zaprzestanie przyjmowania terapii raka endometrium co najmniej 21 dni przed rozpoczęciem badania, z wyjątkiem HTH, której przyjmowanie należało zaprzestać co najmniej 1 tydz. przed badaniem.

### Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Przerzuty w obrębie mózgu;
2. Wcześniejsza terapia iksabepilonem;
3. LVEF  $< 50\%$  mierzona za pomocą wielobramkowej angiografii z zastosowaniem radionuklidu lub echokardiografii u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie nie zawierało antracyklin (np. DOX);
4. Wcześniejsza choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, raka in situ szyjki macicy lub raka in situ piersi nieleczonych CTH;
5. Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC)  $< 1500/\mu\text{l}$ ; liczba płytek krwi  $< 100\ 000/\mu\text{l}$ ; stężenie hemoglobiny  $< 9$  g/dl; stężenie kreatyniny w osoczu  $> 1,5$  x ULN; stężenie bilirubiny całkowitej  $> 1,5$  x ULN; AST lub ALT  $> 2,5$  x ULN;
6. Neuropatia czuciowa lub motoryczna  $\geq 2$  stopnia wg kryteriów *Common Terminology Criteria of Adverse Events*;
7. Ciągła terapia silnymi inhibitorami CYP3A4.

### Oceniane punkty końcowe

#### I-rzędowe PK

- OS

#### Pozostałe PK

- PFS;
- ORR;
- DOR;
- Czas do odpowiedzi na leczenie;
- Profil bezpieczeństwa.

### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	DOX / PAC	
Liczba pacjentek	248	
Status MMR / MSI, n (%)	MSI-H	bd
	dMMR	bd
	pMMR	bd
Wiek [lata], mediana (zakres)	64,0 (33,0–88,0)	
Status wg ECOG, n (%)	0	165 (66,5) <sup>a</sup>
	1	80 (32,3) <sup>a</sup>
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)	I	bd
	II	bd
	III	bd
	IV	bd



IXAMPLE2 [36, 37]		
Podtyp histologiczny, n (%)	rak endometrium typu I	138 (55,6)
	rak surowiczy	74 (29,8)
	rak jasnokomórkowy	18 (7,3)
	rak płaskonabłonkowy	bd
	rak niezróżnicowany	bd
	rak mieszany	bd
	rak endometrium typu II, inny niż wymienione	bd
	gruczolakorak	bd
	nieznany	bd
	inny	17 (6,9)
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	bd
	2	bd
	3	bd
	Nieklasyfikowany	bd
Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)	1	bd
	2	bd
	≥3	bd
Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)	248 (100,0)	
Wcześniejsza RTH, n (%)	bd	
Wcześniejsza HTH, n (%)	bd	
Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)	bd	
Interwencja i komparator		
Układ badania	równoległy, 1:1	
Schemat leczenia	<p><b>PAC:</b> 175 mg/m<sup>2</sup> 3-godzinne infuzje IV (lub zgodnie z lokalnymi wytycznymi) w cyklach co 21 dni</p> <p><b>DOX:</b> 60 mg/m<sup>2</sup> w infuzji IV zgodnie z lokalnymi wytycznymi w cyklach co 21 dni</p> <p>Wybór pomiędzy PAC a DOX zależał od wcześniejszej terapii, pacjenci leczeni uprzednio antracyklinami byli przydzieleni do terapii PAC, pacjenci nieleczeni antracyklinami do DOX.</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji [mies.]	Ekspozycja na PAC [mediana (zakres)]: 5,0 (1–23) cykli Ekspozycja na DOX [mediana (zakres)]: 4,0 (1–10) cykle	
Follow-up [mies.]	29,6	

<b>IXAMPLE2 [36, 37]</b>	
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK ze stratyfikacją (choroba mierzalna: TAK/NIE, wcześniejsza terapia antracyklinami, rak surowiczy/jasnokomórkowy, ośrodek badawczy), brak opisu metody randomizacji
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	Przerwanie leczenia: 210/248 (84,7) <sup>b</sup> , opis prawidłowy: Progresja choroby – 127 (51,2) Toksyczność terapii badanej – 16 (6,5) Maksymalna korzyść kliniczna – 46 (18,5) Decyzja pacjenta – 5 (2,0) Zgon – 2 (0,8) AE niezwiązane z leczeniem – 10 (4,0) Niespełnienie kryteriów udziału w badaniu – 1 (0,4) Wycofanie zgody – 2 (0,8) Utrata z okresu obserwacji – 1 (0,4)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	MedDRA 14.1
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>Superiority</i>
<b>Metoda analizy wyników</b>	<u>Skuteczność</u> : ITT <u>Bezpieczeństwo</u> : mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Płn., Ameryka Łacińska, Australia, Azja/Japonia)
<b>Sponsor badania</b>	R-Pharm
<p>a) Przyjęto, że stan sprawności KPS 100 lub 90 odpowiada ECOG 0, natomiast stan sprawności KPS 80 lub 70 odpowiada ECOG 1, zgodnie z ESMO [61]. Ponadto wartość 70 w skali KPS, z tab. 1 (charakterystyka pacjentów) w publikacji głównej pojawia się dwukrotnie, jednak po sprawdzeniu wyników zamieszczonych w rejestrze <i>ClinicalTrials.gov</i>, w grupie otrzymującej DOX lub PAC 16 pacjentek miało wartość 70, natomiast 2 pacjentki – poniżej 70; b) 9 pacjentów nie było leczonych (1 było leczonych już po zamknięciu zbierania danych, 2 wycofało zgodę, 2 nie spełniło kryteriów włączenia, 3 miało AE przed rozpoczęciem leczenia i nigdy go nie otrzymało), nie zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa.</p>	
<b>Homesley 2008 [38]</b>	
<b>Jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy oceniające PAC w drugiej linii leczenia pacjentek z rakiem endometrium lub rakiem szyjki macicy.</b>	
<i>W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę pacjentek z rakiem endometrium.</i>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologicznie potwierdzona, przetrwała lub nawrotowa choroba;</li> <li>2. Wcześniejsza terapia nie więcej niż 1 schematem CTH;</li> <li>3. Stan zdrowia wg Gynecologic Oncology Group (GOG) oceniony na 0–2;</li> <li>4. Oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>5. Prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego (liczba granulocytów <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>), nerek (stężenie kreatyniny w osoczu <math>&lt; 2</math> mg/dl) oraz wątroby (bilirubina całkowita <math>\leq 2,0 \times \text{ULN}</math>, AST lub ALT <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math>);</li> <li>6. Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu, zgodnie z wymogami federalnymi stanu i lokalnymi.</li> </ol>	
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>	
bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<p><b>I-rzędowe PK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR / PR</li> </ul> <p><b>Pozostałe PK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SD;</li> </ul>	

**Homesley 2008 [38]**

- PD;
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

<b>Cecha populacji</b>	<b>PAC</b>
<b>Liczba pacjentek</b>	15
<b>Status MMR / MSI, n (%)</b>	
MSI-H	bd
dMMR	bd
pMMR	bd
<b>Wiek [lata], średnia (SD)</b>	bd
<b>Status wg ECOG, n (%)</b>	
0	bd
1	bd
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	
I	bd
II	bd
III	bd
IV	bd
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	
rak endometrium typu I	bd
rak surowiczy	bd
rak jasnokomórkowy	bd
rak płaskonabłonkowy	bd
rak niezróżnicowany	bd
rak mieszany	bd
rak endometrium typu II, inny niż wymienione	bd
gruczolakorak	bd
nieznany	bd
<b>Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)</b>	
1	bd
2	bd
3	bd
Nieklasfikowany	bd
<b>Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)</b>	
1	15 (100)
2	0 (0)
≥3	0 (0)
<b>Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)</b>	
0	bd
1	bd
2	bd
3	bd
<b>Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)</b>	15 (100)
<b>Wcześniejsza RTH, n (%)</b>	bd

<b>Homesley 2008 [38]</b>	
<b>Wcześniejsza HTH, n (%)</b>	bd
<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>	bd
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Układ badania</b>	jednoramiennie
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>PAC</b> 80 mg/m<sup>2</sup> w 250 ml soli fizjologicznej w 1-godzinnej infuzji IV podawany w odstępach 7-dniowych. Pojedynczy cykl trwa 4 tygodnie.</p> <p><b>Premedykacja:</b> <i>profilaktyka przeciwalergiczna</i> – deksametazon 20 mg IV, difenhydramina 50 mg IV, bloker receptora H<sub>2</sub> IV 30–60 min przed podaniem PAC. Terapia diuretykami IV u pacjentów starszych i u chorych z historią choroby sercowej.</p>
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [mies.]</b>	bd
<b>Follow-up [mies.], mediana (zakres)</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	bd
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	Badanie jednoramiennie: wielkość populacji została wyznaczona przy założeniu, że odsetek odpowiedzi ≤10% nie będzie istotny klinicznie, a odsetek ≥25% będzie uzasadniał dalsze badania
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><b>Skuteczność:</b> w odniesieniu do pacjentek, które były leczone PAC przez co najmniej 8 tyg. (2 cykle leczenia)</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> w odniesieniu do pacjentek, które otrzymały co najmniej 1 dawkę PAC</p>
<b>Lokalizacja badania</b>	bd (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers Squ bb

<b>Lincoln 2003 [39]</b>	
<b>Wieloośrodkowe, jednoramiennie, niezaślepienie badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PAC w drugiej linii leczenia pacjentek z rakiem endometrium.</b>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologicznie potwierdzony, przetrwały lub nawrotowy mierzalny rak endometrium;</li> <li>2. Stan zdrowia wg Gynecologic Oncology Group (GOG) oceniony na 0–2;</li> <li>3. Wcześniejsza terapia nie więcej niż 1 schematem CTH (dopuszczalna monoterapia lub terapia złożona z wykluczeniem PAC);</li> <li>4. Zakończenie wcześniejszej terapii co najmniej 3 tyg. przed rozpoczęciem badania (pacjenci musieli wyzdrowieć po skutkach wcześniejszego leczenia);</li> <li>5. Liczba białych krwinek ≥3000/μl, liczba granulocytów ≥1500/μl, płytki krwi ≥100 000/μl, stężenie kreatyniny w osoczu ≤2 mg/dl, bilirubina całkowita ≤1,5 x ULN, AST i ALP ≤3,0 x ULN;</li> <li>6. Pisemna świadoma zgoda zgodnie z wymogami federalnymi stanu i lokalnymi.</li> </ol>	

**Lincoln 2003 [39]**

**Najważniejsze kryteria wykluczenia**

1. Inna choroba nowotworowa z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry.

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowe PK**

- ORR (CR lub PR) wg kryteriów GOG;

**Pozostałe PK**

- DOR;
- OS;
- Profil bezpieczeństwa.

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji		PAC
Liczba pacjentek		44
Status MMR / MSI, n (%)	MSI-H	bd
	dMMR	bd
	pMMR	bd
Wiek [lata], mediana (zakres)		67 (48–84)
Status wg GOG, n (%)	0	23 (52,3)
	1	16 (36,4)
	2	5 (11,4)
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)	I	bd <sup>a</sup>
	II	bd <sup>a</sup>
	III	bd <sup>a</sup>
	IV	bd <sup>a</sup>
Podtyp histologiczny, n (%)	rak endometrium typu I	bd
	rak surowiczy	bd
	rak jasnokomórkowy	bd
	rak płaskonabłonkowy	bd
	rak niezróżnicowany	bd
	rak mieszany	bd
	rak endometrium typu II, inny niż wymienione	bd
	gruczolakorak	bd
	nieznany	bd
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	bd
	2	bd
	3	bd
	Nieklasyfikowany	bd
Liczba uprzednich terapii systemowych, n	1	44 (100)
	2	0 (0)

Lincoln 2003 [39]		
(%)	≥3	0 (0)
	0	bd
Liczba poprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)	1	bd
	2	bd
	3	bd
Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)		43 (97,7)
Wcześniejsza RTH, n (%)		20 (45,5)
Wcześniejsza HTH, n (%)		bd
Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)		bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	jednoramiennie	
Schemat leczenia	<p><b>PAC:</b> dawka początkowa 200 mg/m<sup>2</sup> (lub 175 mg/m<sup>2</sup> u pacjentów leczonych wcześniej RTH miednicy) w 3-godzinnej infuzji IV powtarzanej co 21 dni.</p> <p>Dopuszczano modyfikację dawkowania w przypadku wystąpienia toksyczności. PAC był stosowany w zakresie dawek 200, 175, 135 i 110 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Premedykacja:</b> deksametazon 20 mg p.o. lub IV na 12 i 6 godz. przed podaniem PAC, difenhydramina 50 mg p.o. lub IV 30 min przed podaniem PAC, cimetadyna 300 mg IV 30 min przed podaniem PAC</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [mies.]	bd Ekspozycja na PAC [mediana (zakres)]: 4 (1–17) cykle	
Follow-up [mies.], mediana (zakres)	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Randomizacja	NIE	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania, n/N (%)	6/50 (12%), opis prawidłowy: niespełnienie kryteriów włączenia – 2 (4%) AE – 3 (6%) odmowa dalszego leczenia – 1 (2%)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd, zastosowano standardową klasyfikację toksyczności wg kryteriów GOG.	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd (badanie jednoramiennie)	
Metoda analizy wyników	<p><u>Skuteczność:</u> w odniesieniu do pacjentek, które otrzymały co najmniej 1 dawkę PAC i przeżyły co najmniej 3 tyg.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> w odniesieniu do pacjentek, które otrzymały co najmniej 1 dawkę PAC</p>	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	National Cancer Institute	

a) W badaniu podano informację na temat odsetka pacjentek ze stopniem zaawansowania choroby 1 (20,5%), 2 (31,8%), 3 (47,7%) nie podano jednak informacji na temat klasyfikacji według, której stopnie te zostały określone.

### Lissoni 1996 [40]

**Jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PAC u pacjentek z zaawansowanym rakiem endometrium leczonych uprzednio schematem CTH zawierającym związki platyny.**

#### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Histologicznie potwierdzona diagnoza raka endometrium;
2. Pacjentki z mierzalną chorobą, nie będące kandydatkami do terapii resekcyjnej lub RTH;
3. Przewidywana długość życia  $\geq 3$  mies.;
4. Stan sprawności oceniony na  $\geq 1$ ;
5. Wcześniejsze leczenie operacyjne (uwzględniające przynajmniej całkowitą brzuszną histerektomię z obustronnym usunięciem jajowodów);
6. Wcześniejsza terapia zawierająca cisplatynę, DOX i cyklofosfamid, jako terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa lub nawrotu choroby.

#### Najważniejsze kryteria wykluczenia

bd

#### Oceniane punkty końcowe

##### I-rzędowe PK

- ORR (CR lub PR) wg kryteriów WHO;

##### Pozostałe PK

- PD, SD;
- DOR;
- OS;
- Profil bezpieczeństwa.

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	PAC	
Liczba pacjentek	19	
Status MMR / MSI, n (%)	MSI-H	bd
	dMMR	bd
	pMMR	bd
Wiek [lata], średnia (zakres)	61 (46–75)	
Status wg ECOG, n (%)	0	bd
	1	bd
Stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy, n (%) <sup>a</sup>	I	8 (42,1)
	II	1 (5,3)
	III	7 (36,8)
	IV	2 (10,5)
Podtyp histologiczny, n (%)	rak endometrium typu I	bd
	rak surowiczy	bd
	rak jasnokomórkowy	bd
	rak płaskonabłonkowy	bd
	rak niezróżnicowany	bd
	rak mieszany	bd
	rak endometrium typu II, inny niż wymienione	bd
gruczolakorak	18 (94,7)	

Lissoni 1996 [40]		
	nieznany	bd
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	bd
	2	bd
	3	bd
	Nieklasyfikowany	bd
Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)	1	bd
	2	bd
	≥3	bd
Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)		19 (100)
Wcześniejsza RTH, n (%)		6 (31,6)
Wcześniejsza HTH, n (%)		bd
Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)		bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	jednoramienne	
Schemat leczenia	<p><b>PAC:</b> 175 mg/m<sup>2</sup> w 3-godzinnej infuzji IV powtarzanej co 3 tyg. w przypadku, gdy liczba granulocytów ≥1500/μl lub co 4 tyg., gdy liczba granulocytów była mniejsza.</p> <p><b>Premedykacja:</b> hydrokortyzon 250 mg IV, chlorfenamina 10 mg domięśniowo, cymetydyna 300 mg IV na godzinę przed podaniem PAC</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [mies.]	bd Ekspozycja na PAC [mediana (zakres)]: 6 (bd) cykli	
Follow-up [mies.], mediana (zakres)	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Randomizacja	NIE	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania, n/N (%)	3/19 (15,8), opis prawidłowy: progresja choroby – 3 (15,8)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	wg kryteriów WHO	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd (badanie jednoramienne)	
Metoda analizy wyników	<p><u>Skuteczność:</u> w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów</p>	



<b>Lissoni 1996 [40]</b>		
<b>Lokalizacja badania</b>	bd (Włochy)	
<b>Sponsor badania</b>	bd	
a) W badaniu nie określono wg jakich kryteriów określono stopień zaawansowania choroby.		
<b>Woo 1996 [41]</b>		
<b>Jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy oceniające skuteczność PAC u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium opornym na leczenie związkami platyny.</b>		
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Objawowy zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium (jak kolwiek typ histologiczny);</li> <li>Oporność na leczenie związkami platyny, zdefiniowana klinicznie jako progresja w trakcie terapii platynami.</li> </ol>		
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjentki bezobjawowe;</li> <li>Niedrożność jelit.</li> </ol>		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		
<b>I-rzędowe PK</b>		
• ORR		
<b>Pozostałe PK</b>		
• CR, PR, SD, PD;		
• DOR.		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>	<b>PAC</b>	
<b>Liczba pacjentek</b>	7	
<b>Status MMR / MSI, n (%)</b>	<b>MSI-H</b>	bd
	<b>dMMR</b>	bd
	<b>pMMR</b>	bd
<b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b>	58 (39–68)	
<b>Status wg ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>	bd
	<b>1</b>	bd
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	1 (14,3)
	<b>II</b>	1 (14,3)
	<b>III</b>	1 (14,3)
	<b>IV</b>	4 (57,1)
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	<b>rak endometrium typu I</b>	bd
	<b>rak surowiczy</b>	bd
	<b>rak jasnokomórkowy</b>	bd
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	bd
	<b>rak niezróżnicowany</b>	bd
	<b>rak mieszany</b>	bd
	<b>rak endometrium typu II, inny niż wymienione</b>	bd

Woo 1996 [41]		
	gruczolakorak	bd
	nieznany	bd
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1	0 (0)
	2	3 (42,9)
	3	4 (57,1)
	Nieklasfikowany	-
Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)	1	bd
	2	bd
	≥3	bd
Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
	3	bd
Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)		7 (100)
Wcześniejsza RTH, n (%)		bd
Wcześniejsza HTH, n (%)		bd
Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)		bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	jednoramienne	
Schemat leczenia	<p><b>PAC:</b> w dawce początkowej 170 mg/m<sup>2</sup> w 1000 ml soli fizjologicznej, w 3-godzinnej infuzji IV powtarzanej co 3 tyg. Dawkę początkową zwiększano o 10% do max. 210 mg/m<sup>2</sup>, w przypadku gdy liczba neutrofilów ≥1500/μl, w przypadku gdy liczba neutrofilów była &lt;1000/μl lub wystąpiły powikłania infekcyjne, dawkę zmniejszano o 10%.</p> <p><b>Premedykacja:</b> deksametazon 20 mg p.o. na 12 i 6 godz. przed podaniem PAC, difenhydramina 50 mg IV i cymetydyna 300 mg IV 30 min przed podaniem PAC.</p>	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [mies.]	bd Ekspozycja na PAC [mediana (zakres)]: 6 (1–8) cykli	
Follow-up [mies.], mediana (zakres)	bd	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Randomizacja	NIE	
Zaślepienie	NIE	
Utrata z badania, n/N (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Nie dotyczy	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd (badanie jednoramienne)	

Woo 1996 [41]	
<b>Metoda analizy wyników</b>	<u>Skuteczność:</u> w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów
<b>Lokalizacja badania</b>	bd (Kanada)
<b>Sponsor badania</b>	bd

### Vandenput 2012 [42]

**Jednoośrodkowe, jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy oceniające skuteczność PAC + CAR u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium.**

*W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę leczoną uprzednio CTH i tylko dla tej grupy przedstawiono charakterystykę badania.*

#### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium;
2. Histologicznie potwierdzona diagnoza raka endometrium;
3. Choroba mierzalna za pomocą tomografii komputerowej.

#### Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Choroba serca lub nerek stanowiąca ryzyko podczas CTH.

#### Oceniane punkty końcowe

##### I-rzędowe PK

- bd

##### Pozostałe PK

- CR, PR, SD, PD wg kryteriów RECIST 1.0;
- PFS;
- OS;
- Profil bezpieczeństwa.

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	PAC + CAR	
<b>Liczba pacjentek</b>	13	
<b>Status MMR / MSI, n (%)</b>	MSI-H	bd
	dMMR	bd
	pMMR	bd
<b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b>	62 (bd)	
<b>Status wg ECOG, n (%)</b>	0	bd
	1	bd
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	I	bd
	II	bd
	III	bd
	IV	bd
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	rak endometrium typu I	4 (30,8)
	rak surowiczy	7 (53,8)
	rak jasnokomórkowy	
	rak płaskonabłonkowy	-

Vandenput 2012 [42]		
	<b>rak niezróżnicowany</b>	-
	<b>rak mieszany</b>	-
	<b>rak endometrium typu II, inny niż wymienione</b>	-
	<b>gruczolakorak</b>	-
	<b>nieznany</b>	bd
	<b>inny</b>	2 (15,4) <sup>a</sup>
<b>Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)</b>	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>3</b>	bd
	<b>Niekasyfikowany</b>	bd
<b>Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)</b>	<b>1</b>	5 (38,5)
	<b>2</b>	6 (46,2)
	<b>3</b>	2 (15,4)
<b>Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)</b>	<b>0</b>	bd
	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>3</b>	bd
	<b>Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)</b>	13 (100)
	<b>Wcześniejsza RTH, n (%)</b>	0 (0)
	<b>Wcześniejsza HTH, n (%)</b>	0 (0)
	<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>	bd
Interwencja i komparator		
<b>Układ badania</b>	jednoramiennie	
<b>Schemat leczenia</b>	<b>PAC</b> 60 mg/m <sup>2</sup> (w 250 ml 0,9% NaCl), w 60-minutowej infuzji IV, następnie <b>CAR</b> w dawce 2,7 x AUC (w 500ml glukozy oraz w razie potrzeby 0,9% NaCl) podawane cotygodniowo przez maksymalnie 18 cykli. <b>Premedykacja:</b> doustne leki przeciwhistaminowe (chlorowodorek cetyryzyny 10 mg), deksametazon p.o. 10 mg na 12 i 3 godz. przed podaniem PAC+CAR. Lek przeciwwymiotny: aprepitant 125 + 80 + 80 mg p.o., ondansetron 8 mg IV, ranitydyna 50 mg IV.	
<b>Kointerwencje</b>	bd	
<b>Okres interwencji/obserwacji [mies.]</b>	bd Ekspozycja na PAC+CAR [mediana (zakres)]: 17 (4–18) tygodniowych cykli <sup>b</sup>	
<b>Follow-up [mies.], mediana (zakres)</b>	bd	
Metodyka		
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IID	
<b>Randomizacja</b>	NIE	

Vandenput 2012 [42]	
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania, n/N (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
Testowana hipoteza wyjściowa	bd (badanie jednoramienne, nie przeprowadzono formalnej ka kulacji wielkości próby)
Metoda analizy wyników	Skuteczność: w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów Bezpieczeństwo: w odniesieniu do wszystkich leczonych pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące toksyczności
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Belgia)
Sponsor badania	bd

a) Mięsakorak; b) Dane dla 12 osób, dla których dostępne były dane dotyczące toksyczności.

### Pawinski 1999 [43]

Randomizowane, niezaślepienie badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cyklofosfamidu względem IFO u pacjentek z nawrotowym lub przerzutowym rakiem endometrium.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie grupę leczoną IFO i tylko dla tej grupy przedstawiono charakterystykę badania.

#### Najważniejsze kryteria włączenia

1. Histologicznie potwierdzona diagnoza raka trzonu macicy;
2. Choroba nawrotowa lub przerzutowa;
3. Stan zdrowia oceniony na 0–2 wg kryteriów WHO;
4. Guzy mierzalne lub możliwe do oceny progresji choroby, zlokalizowane poza obszarem poddanym uprzednio napromieniowaniu;
5. Prawidłowe funkcje nerek (klirens kreatyniny <60 ml/mm) i hematologiczne (liczba białych krwinek >3500/ $\mu$ l, liczba płytek krwi >100 000/ $\mu$ l);
6. Świadoma zgoda na udział w badaniu.

#### Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsza CTH ocenianymi lekami;
2. RTH lub HTH w ciągu ostatnich 4 tyg. przed rozpoczęciem badania;
3. Obecność przerzutów w obrębie mózgu;
4. Druga choroba nowotworowa.

#### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowe PK**  
ORR (CR lub PR) wg kryteriów WHO  
**Pozostałe PK**  
SD, PD;  
DOR;  
Czas do progresji choroby.  
Profil bezpieczeństwa.

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IFO
Liczba pacjentek	32 <sup>a</sup>
MSI-H	bd
Status MMR / MSI, n (%)	dMMR
	pMMR
	bd

<b>Pawinski 1999 [43]</b>		
<b>Wiek [lata], średnia (SD)</b>	bd <sup>b</sup>	
<b>Status wg WHO, n (%)</b>	<b>0</b>	10 (31,3)
	<b>1</b>	16 (50,0)
	<b>2</b>	6 (18,8)
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	bd
	<b>II</b>	bd
	<b>III</b>	bd
	<b>IV</b>	bd
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	<b>rak endometrium typu I</b>	bd
	<b>rak surowiczy</b>	bd
	<b>rak jasnokomórkowy</b>	bd
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	bd
	<b>rak niezróżnicowany</b>	bd
	<b>rak mieszany</b>	bd
	<b>rak endometrium typu II, inny niż wymienione</b>	bd
	<b>gruczolakorak</b>	bd
	<b>nieznany</b>	bd
<b>Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)</b>	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>3</b>	bd
	<b>Nieklasyfikowany</b>	bd
<b>Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)</b>	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>≥3</b>	bd
<b>Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)</b>	<b>0</b>	bd
	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>3</b>	bd
<b>Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)</b>	16 (50,0)	
<b>Wcześniejsza RTH, n (%)</b>	21 (65,6)	
<b>Wcześniejsza HTH, n (%)</b>	7 (21,9)	
<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>	bd	
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Układ badania</b>	Równoległe, 1:1	
<b>Schemat leczenia</b>	IFO: 5 g/m <sup>2</sup> IV w 24-godzinny podaniu, powtarzany co 3 tyg.	

<b>Pawinski 1999 [43]</b>	
<b>Premedykacja: Mesna oraz odpowiednie nawodnienie</b>	
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [mies.]</b>	bd Ekspozycja na IFO [mediana (zakres)]: 3 (1–12) cykle
<b>Follow-up [mies.], mediana (zakres)</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IIA
<b>Randomizacja</b>	TAK, brak opisu metody
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	bd, opis niepełny AE – 3 (9,4)
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd
<b>Metoda analizy wyników</b>	<u>Skuteczność</u> : mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy byli leczeni przez co najmniej 2 mies.) <u>Bezpieczeństwo</u> : mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku)
<b>Lokalizacja badania</b>	bd
<b>Sponsor badania</b>	bd

a) Charakterystykę przedstawiono dla wszystkich pacjentek leczonych IFO, w tym również nieleczonych uprzednio CTH; b) Wiek wszystkich 80 pacjentek uczestniczących w badaniu wynosił [mediana (zakres)]: 62 (40–74) lata,

<b>Sutton 1994 [44]</b>	
<b>Wieloośrodkowe, jednoramienne, niezaślepienie badanie II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IFO i mesny w leczeniu nawrotowego raka endometrium.</b>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnoza raka endometrium potwierdzona histologicznie przez komisję patologów;</li> <li>2. Pacjenci nie będący kandydatami na terapię z intencją wyleczenia;</li> <li>3. Wcześniejsza terapia nie więcej niż 1 schematem CTH;</li> <li>4. Liczba leukocytów <math>\geq 3000/\mu\text{l}</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>, stężenie kreatyniny <math>\leq 2,0</math> mg/dl; bilirubina całkowita, AST i ALP <math>\leq 2 \times</math> ULN;</li> <li>5. Status zdrowia wg GOG 0–2;</li> <li>6. Co najmniej 1 mierzalna zmiana w średnicy pionowej w badaniu fizykalnym lub radiologicznym;</li> <li>7. Świadoma zgoda na udział w badaniu.</li> </ol>	
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>	
bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<b>I-rzędowe PK</b> bd <b>Pozostałe PK</b> ORR (CR, PR); DOR; Profil bezpieczeństwa.	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	<b>IFO</b>

<b>Sutton 1994 [44]</b>		
<b>Liczba pacjentek</b>		52 <sup>a</sup>
<b>Status MMR / MSI, n (%)</b>	<b>MSI-H</b>	bd
	<b>dMMR</b>	bd
	<b>pMMR</b>	bd
<b>Wiek [lata], mediana (zakres)</b>		66 (48–82)
<b>Status wg GOG, n (%)</b>	<b>0</b>	12 (23,1)
	<b>1</b>	22 (42,3)
	<b>2</b>	6 (11,5)
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	bd
	<b>II</b>	bd
	<b>III</b>	bd
	<b>IV</b>	bd
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	<b>rak endometrium typu I</b>	bd
	<b>rak surowiczy</b>	bd
	<b>rak jasnokomórkowy</b>	bd
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	bd
	<b>rak niezróżnicowany</b>	bd
	<b>rak mieszany</b>	bd
	<b>rak endometrium typu II, inny niż wymienione</b>	bd
	<b>gruczolakorak</b>	52 (100,0)
<b>Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)</b>	<b>nieznany</b>	bd
	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>3</b>	bd
<b>Liczba uprzednich terapii systemowych, n (%)</b>	<b>Nieklassyfikowany</b>	bd
	<b>1</b>	52 (100,0)
	<b>2</b>	bd
<b>Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej, n (%)</b>	<b>≥3</b>	bd
	<b>0</b>	bd
	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
<b>Wcześniejsza CTH zawierająca platynę, n (%)</b>	<b>3</b>	bd
	<b>0</b>	32 (61,5)
	<b>1</b>	30 (57,7)
<b>Wcześniejsza RTH, n (%)</b>		18 (34,6)
<b>Wcześniejsza HTH, n (%)</b>		
<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>		bd



<b>Sutton 1994 [44]</b>	
<b>Interwencja i komparator</b>	
<b>Układ badania</b>	jednoramienne
<b>Schemat leczenia</b>	<p><b>IFO:</b> dawka początkowa 1,2 g/m<sup>2</sup> dziennie przez 5 dni, następnie dawka była zwiększana o 0,3 g/m<sup>2</sup> w kolejnych cyklach, pod warunkiem, że nie wystąpiła toksyczność. W przypadku toksyczności stopnia 3 lub 4 dawkę zredukowano o 20% (dopuszczano maksymalnie 2 redukcje dawki).</p> <p><b>Premedykacja:</b> mesna IV (3 dawki/dzień, każda dawka stanowiła 20% dziennej dawki IFO)</p>
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji/obserwacji [mies.]</b>	bd Ekspozycja na IFO [mediana (zakres)]: 2 (1–13) cykle
<b>Follow-up [mies.], mediana (zakres)</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IID
<b>Randomizacja</b>	NIE
<b>Zaślepienie</b>	NIE
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	bd
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd (badanie jednoramienne)
<b>Metoda analizy wyników</b>	<p><u>Skuteczność:</u> w odniesieniu do pacjentek, które spełniły kryteria włączenia i u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> w odniesieniu do pacjentek, które spełniły kryteria włączenia</p>
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Grant National Cancer Institute

a) Charakterystykę przedstawiono dla wszystkich pacjentek leczonych IFO, w tym również nieleczonych uprzednio CTH;

# Aneks C. Szczegółowa charakterystyka badań uwzględnionych w analizie uzupełniającej

UK RWE [8–10]	
Retrospektywne badanie kohortowe prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Wielkiej Brytanii – dane z bazy NCRAS zbierającej dane zdrowotne pacjentów z różnych źródeł (Hospital Episode Statistics, SACT, National Radiotherapy Dataset, Cancer Outcomes and Services Dataset, Office for National Statistics)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Wstępne kryteria – identyfikacja pacjentek z rakiem endometrium</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Mieszkanka Anglii w dniu postawienia diagnozy;</li> <li>Przynajmniej jednokrotne postawienie diagnozy zasadniczej – zaawansowany (FIGO III/IV) lub nawrotowy raka endometrium pomiędzy 01.01.2013 a 31.12.2018 r.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza wyłącznie na podstawie certyfikatu zgonu (brak możliwości analizy przeżycia całkowitego);</li> <li>Brak informacji o dacie postawienia diagnozy;</li> <li>Brak informacji na temat stadium choroby;</li> <li>Brak informacji o wieku w chwili diagnozy.</li> </ol>
<b>Identyfikacja pacjentek z zaawansowanym / nawrotowym rakiem endometrium</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjentki z co najmniej 1 diagnozą C54 (nowotwór złośliwy trzonu macicy) z wykluczeniem C542 (nowotwór złośliwy miometrium) postawioną pomiędzy 01.01.2013 a 31.12.2018 włącznie;</li> <li>Pacjentki ze stadium I lub II raka endometrium i nawrotem zdefiniowanym jako pierwsze wystąpienie &gt;90-dniowej przerwy pomiędzy kolejnymi terapiami (operacja, terapia ogólnoustrojowa, napromieniowanie, w tym brachyterapia), z datą prawdopodobnego nawrotu równą dacie wznowienia terapii po &gt;90-dniowej przerwie;</li> <li>Pacjentki ze stadium III lub IV raka endometrium;</li> <li>W przypadku, gdy pacjentce, w okresie pomiędzy 01.01.2013 a 31.12.2018, postawiono kilka kwalif kujących się diagnoz, indeksowano datę najwcześniej postawionej kwalifikującej się diagnozy.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjentki ze stadium I lub II raka endometrium, u których nie wystąpiła &gt;90-dniowa przerwa pomiędzy terapiami.</li> </ol>
<b>Identyfikacja pacjentek do kohorty GARNET-podobnej</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza nawrotowego / zaawansowanego raka endometrium zgodnie z powyższymi kryteriami;</li> <li>Dokładnie jedna wcześniejsza linia leczenia zawierająca związek platyny (terapia dwulekowa).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsza terapia anti-PD-1, anti-PD-L1 lub anti-PD-L2;</li> <li>Mięsak endometrium lub miesakorak;</li> <li>Pierwszorzędowa diagnoza innego raka w wyłączeniu nieczerniakowego raka skóry oraz raka in situ szyjki macicy;</li> <li>Status ECOG <math>\geq 2</math>.</li> </ol>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS);</li> <li>czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (TTNT, ang. <i>time to next therapy</i>);</li> <li>czas do zaprzestania leczenia (TTD, ang. <i>time to treatment discontinuation</i>).</li> </ul>	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	
<b>Liczba pacjentek</b>	999
<b>Wiek [lata], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>	65,5 (8,6) / 66,5 (36,0–84,8)



UK RWE [8–10]	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR monoterapia (9,3%)</li> <li>• Cisplatyna + DOX (4,9%)</li> <li>• CAR + gemcytabina (2,3%)</li> <li>• CAR + DOX (1,2%)</li> <li>• DOX (3,8%)</li> <li>• Cisplatyna (2,4%)</li> </ul>
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji [mies.], mediana (zakres)</b>	27,4 (3,5–91,1) <sup>b</sup>
Metodyka	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IVA
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Kierunek badania</b>	retrospektywny
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	nie raportowano bezpieczeństwa
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	Nie stosowano implementacji danych utraconych
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd, badanie jednoramienne
<b>Metoda analizy wyników</b>	W analizie uwzględniono wyniki wszystkich pacjentek spełniających kryteria włączenia
<b>Ocena NICE</b>	7/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wielka Brytania
<b>Sponsor badania</b>	GSK

PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna

a) Wymieniono schematy stosowane u  $\geq 1\%$  pacjentów.

b) Podano czas obserwacji od diagnozy zaawansowanego / nawrotowego raka endometrium

Rejestr Flatiron Health [11, 12]	
<b>Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – rejestr Flatiron Health</b>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kobiety w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2. Udokumentowana diagnoza nawrotowego lub zaawansowanego raka endometrium (stadium <math>\geq</math>IIIB);</li> <li>3. Uprzednia terapia CTH zawierająca związki platyny (chore mogły przyjmować monoterapię, terapię dwu- lub trójlekową, jednak większość była leczonych terapią dwulekową);</li> <li>4. Przyjmowanie nie więcej niż 2 linii leczenia zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium. Wcześniejsza HTH była dopuszczalna i nie wliczała się w liczbę uprzednich linii leczenia;</li> <li>5. Wszystkie typy histologiczne raka endometrium z wyjątkiem mięsaka endometrium (w tym mięsakoraka);</li> <li>6. Pacjentki niezależnie od statusu MMR/MSI;</li> <li>7. Status ECOG <math>\leq 1</math>.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie lekami z grupy any-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2;</li> <li>2. Inna choroba nowotworowa, która uległa progresji lub wymagała leczenia w ciągu ostatnich dwóch lat;</li> <li>3. Pacjenci ze zdiagnozowanym niedoborem odporności lub otrzymujący ogólnoustrojową terapię steroidami lub inną terapię immunosupresyjną;</li> <li>4. Znana infekcja HIV;</li> <li>5. Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>6. Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca ogólnoustrojowej terapii w ciągu ostatnich dwóch lat.</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>	
Charakterystyka populacji	

Rejestr Flatiron Health [11, 12]		
<b>Cecha populacji</b>		
<b>Liczba pacjentek</b>		185
<b>Wiek [lata], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>		
<b>Status wg ECOG, n (%)</b>	<b>0</b>	86 (46,5)
	<b>1</b>	99 (53,5)
	<b>nieznany</b>	-
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	<b>I</b>	66 (35,7)
	<b>II</b>	
	<b>III</b>	105 (56,8)
	<b>IV</b>	
	<b>nieznany</b>	14 (7,6)
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	<b>rak endometrioidalny</b>	106 (57,3)
	<b>rak surowiczy</b>	bd
	<b>rak jasnokomórkowy</b>	bd
	<b>rak płaskonabłonkowy</b>	bd
	<b>rak niezróżnicowany</b>	bd
	<b>rak mieszany</b>	bd
	<b>rak śluzowy</b>	bd
	<b>rak nieswoisty</b>	bd
	<b>nieznany</b>	14 (7,6)
<b>Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)</b>	<b>1</b>	70 (37,8)
	<b>2</b>	
	<b>3</b>	44 (23,8)
	<b>4</b>	-
	<b>nieznany / nieklasyfikowany</b>	71 (38,4)
<b>Liczba uprzednich terapii, n (%)</b>	<b>1</b>	bd
	<b>2</b>	bd
	<b>≥3</b>	bd
<b>Liczba uprzednich terapii dla choroby zaawansowanej/przerzutowej, n (%)</b>	<b>0</b>	0 (0)
	<b>1</b>	166 (89,7)
	<b>≥2</b>	19 (10,3)
<b>Wcześniejsza operacja raka endometrium, n (%)</b>		bd
<b>Wcześniejsza RTH, n (%)</b>		bd
<b>Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)</b>		bd
<b>Interwencja i komparator</b>		
<b>Schemat leczenia</b>	BSC różne schematy CTH, do których najczęściej	

### Rejestr Flatiron Health [11, 12]

	należały: • CAR + PAC (12,4%) • PLD (10,3%) • Bewacyzumab (8,6%)
<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Okres interwencji [mies.], mediana (zakres)</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT</b>	IVA
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Kierunek badania</b>	retrospektywny
<b>Utrata z badania, n/N (%)</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	nie raportowano bezpieczeństwa
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	bd, badanie jednoramienne
<b>Metoda analizy wyników</b>	W analizie uwzględniono wyniki wszystkich pacjentek spełniających kryteria włączenia
<b>Ocena NICE</b>	6/8
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (bd)
<b>Sponsor badania</b>	GSK

PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna

a) Wymieniono schematy stosowane u  $\geq 1\%$  pacjentów.

b) Podano czas obserwacji od diagnozy zaawansowanego / nawrotowego raka endometrium

## Aneks D. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

Tabela 43.  
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	GARNET [13–18]	Homesley 2008 [38]	Lincoln 2003 [39]	Lissoni 1996 [40]	Woo 1996 [41]	Vandenput 2012 [42]	Sutton 1994 [44]	UK RWE [10]	Rejestr Flatiron Health [11, 12]
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	1	0	0	0	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0	0	1	0	0	0	1	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	0	1	0	1	1	1	0
<b>SUMA</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>

**Tabela 44.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania KEYNOTE-775 [29, 30, 34, 35] na podstawie Cochrane Handbook**

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	KEYNOTE-775
<b>Projekt badania</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	pembrolizumab + lenwatynib
Komparator:	CTH
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	PFS
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k 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.	Rys. 1, str. 442 w publ kacji głównej
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna, z wykorzystaniem systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i> ), ze stratyfikacją ze względu na status MMR	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepiene.	T
2.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</b> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano odstępstw od protokołu badania.	PN
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT	T
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo. Główną przyczyną utraty pacjentek z badania była progresja choroby, utracone dane były cenzorowane.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> 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 na podstawie danych analizowanych w sposób niezależny, centralnie BCIR (ang. <i>blinded independent central review</i> ), przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi w guzach łitych (RECIST 1.1)	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Dane analizowano w sposób zaślepiony BCIR (ang. <i>blinded independent central review</i> ).	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	nd	nd
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z	Sporządzono protokół badania. Opis metod analizy danych i dane	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	raportowane nie budzą zastrzeżeń.	
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?	Sposób pomiaru punktu końcowego został szczegółowo opisany w protokole badania i pokrywa się z tym przedstawionym w publikacji.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie</b>		

Tabela 45.  
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania IXAMPLE2 [36, 37] na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
<b>Szczegóły badania</b>		
Referencja	IXAMPLE2 [36, 37]	
<b>Projekt badania</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>		
Interwencja	Iksabepilon	Komparator: PAC lub DOX
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	OS	
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k 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.	HR [95% CI]: 1,3 [1,0; 1,7] Fig. 2 str. 22 w publ kacji głównej	
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>		
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

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 wynkami 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)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		<b>BI</b>
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Badanie opisano jako randomizowane, jednak nie podano informacji na temat metody randomizacji, ani metody ukrycia kodu alokacji	<b>BI</b>
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Autorzy publikacji wskazują na brak różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, aczkolwiek w badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej	<b>PN</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		<b>T</b>
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	<b>T</b>
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy	Nie raportowano odstępstw od protokołu badania.	<b>PN</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</b> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	ITT	T
2.7. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</b> 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?	Analiza ITT. Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo. Główną przyczyną utraty pacjentek z badania była progresja choroby, utracone dane były cenzorowane.	PT
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	nd	nd
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> 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 przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST 1.1)	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak informacji, badanie niezaślepienie.	BI
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Prawdopodobnie nie, ocenianym I-rzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite.	PN
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>niskie</b>
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak informacji, brak dostępu do protokołu badania.	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?	Ocenianym punktem końcowym było przeżycie całkowite.	PN
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		PN
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 46.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Pawinski 1999 [43] na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	Pawinski 1999 [43]
<b>Projekt badania</b>	
■	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych

### Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- 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 wyn k 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 uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)
- Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami 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)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
<b>1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?</b>		<b>BI</b>
<b>1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?</b>	Badanie opisano jako randomizowane, jednak nie podano informacji na temat metody randomizacji, ani metody ukrycia kodu alokacji	<b>BI</b>

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Nie podano informacji na temat ewentualnych różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, analiza przedstawionych w publikacji charakterystyk sugeruje, że parametry wyjściowe pacjentów obu grup były zbliżone (brak możliwości jednoznacznego określenia, gdyż w badaniu nie przeprowadzono analizy statystycznej)	PN
Ocena ryzyka błędu		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
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Nie raportowano odstępstw od protokołu badania.	PN
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
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (w odniesieniu do pacjentów, którzy byli leczeni przez co najmniej 2 mies.)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> 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?	Analiza mITT. Nie podano informacji na temat utraty pacjentów z badania, niemniej wyn ki przedstawiono dla wszystkich pacjentów leczonych w analizowanej grupie.	PT
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy	nd	nd



Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</b> 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 zgodnie z kryteriami WHO.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Brak informacji, badanie niezaślepienie.	BI
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Prawdopodobnie nie, analiza odpowiedzi na leczenia została przeprowadzona zgodnie z kryteriami WHO.	PN
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI:</b> 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 niezaślepienie dane?	Brak informacji, brak dostępu do protokołu badania.	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?	Brak szczegółowych informacji, brak dostępu do protokołu, niemniej jest mało prawdopodobne, że wynik mógł być wyselekcjonowany z wielu pomiarów/ analiz danych (odpowiedź na leczenie	PN

<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)</b>		
<b>5.3 ... wielu możliwych analiz danych?</b>	przedstawiano w postaci odsetka pacjentów, którzy uzyskali lub nie daną odpowiedź).	<b>PN</b>
<b>Ocena ryzyka błędu</b>		<b>Pewne zastrzeżenia</b>
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia</b>		

## Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności opublikowanych wyników porównań pośrednich dostarlimabu z BSC z zastosowaniem metod dopasowania populacji

Tabela 47.  
Ocena znaczenia i wiarygodności porównań pośrednich DOS z BSC z zastosowaniem metod dopasowania populacji przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP

Pytania	Goulden 2022 [8–10] (analiza MAIC na podstawie GARNET i UK RWE)	Coleman 2022 [11, 12] (analiza IPTW na podstawie GARNET i rejestru Flatiron Health)	Mathews 2022 [23] (analiza IPTW na podstawie GARNET i ZoptEC)
<b>Znaczenie – czy oceniana metaanaliza / porównanie pośrednie ma znaczenie dla Twojego problemu decyzyjnego?</b>			
1. Czy populacja jest istotna?	TAK	TAK	TAK
2. Czy pominięto jakąkolwiek krytyczną interwencję?	NIE	NIE	NIE
3. Czy pominięto jakikolwiek krytyczny punkt końcowy?	NIE	NIE	NIE
4. Czy kontekst badania ma znaczenie dla Twojej populacji?	TAK	TAK	TAK
<b>Wiarygodność – baza dowodowa uwzględniona w porównaniu pośrednim lub metaanalizie sieciowej</b>			
1. Czy badacze próbowali zidentyfikować i uwzględnić wszystkie istotne RCT?	TAK (brak badań RCT, nie przeprowadzono przeszukania, jednak analizę oparto o wyniki jedyne badania dla DOS spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy)	TAK (brak badań RCT, nie przeprowadzono przeszukania, jednak analizę oparto o wyniki jedyne badania dla DOS spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy)	TAK (badanie dla komparatora zostało zidentyfikowane w oparciu o systematyczny przegląd literatury)
2. Czy badania dotyczące interwencji będących przedmiotem zainteresowania tworzą jedną połączoną sieć?	nd przeprowadzono analizę MAIC	nd przeprowadzono analizę IPTW	nd przeprowadzono analizę IPTW

Pytania	Goulden 2022 [8–10] (analiza MAIC na podstawie GARNET i UK RWE)	Coleman 2022 [11, 12] (analiza IPTW na podstawie GARNET i rejestru Flatiron Health)	Mathews 2022 [23] (analiza IPTW na podstawie GARNET i ZoptEC)
3. Czy jest określone, że uwzględniono badania niskiej jakości, co powodowało ryzyko błędu systematycznego?	TAK Porównanie oparto o wyniki badania eksperymentalnego jednoramiennego i badania RWD, charakteryzujące się ogólnie niższą wiarygodnością niż badania RCT	TAK Porównanie oparto o wyniki badania eksperymentalnego jednoramiennego i badania RWD, charakteryzujące się ogólnie niższą wiarygodnością niż badania RCT	TAK Porównanie oparto o wyniki badania eksperymentalnego jednoramiennego i jednego ramienia z badania RCT (przez co należy je traktować jako badanie jednoramienne)
4. Czy jest prawdopodobne, że występował błąd systematyczny wynikający z selektywnego raportowania wyników w badaniach?	NIE	NIE	NIE
5. Czy istnieją systematyczne różnice w modyfikatorach efektów leczenia (tj. w charakterystyce wyjściowej pacjentów lub charakterystyce badania wpływające na efekt leczenia) pomiędzy porównaniami różnych interwencji w ramach sieci?	TAK Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badań różniących się metodyką (eksperymentalne vs RWD), charakterystyki pacjentek z obu badań przed dopasowaniem wyników były nieznacznie różne	TAK Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badań różniących się metodyką (eksperymentalne vs RWD), charakterystyki pacjentek z obu badań przed dopasowaniem wyników były nieznacznie różne	TAK Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badań różniących się metodyką, charakterystyki pacjentek z obu badań przed dopasowaniem wyników były nieznacznie różne
6. Jeśli istnieją różnice określone w pkt. 5, czy nierównowaga modyfikatorów efektów leczenia pomiędzy różnymi porównaniami interwencji została zidentyfikowana przed porównaniem indywidualnych wyników badań?	TAK Przeprowadzono analizę MAIC uwzględniającą główne modyfikatory efektów leczenia (analizę przeprowadzono dla kilku scenariuszy uwzględniających różne zestawy modyfikatorów efektów leczenia)	TAK Przeprowadzono analizę IPTW uwzględniającą główne modyfikatory efektów leczenia	TAK Przeprowadzono analizę IPTW uwzględniającą główne modyfikatory efektów leczenia
<b>Ogólna ocena</b>	<b>Silna</b>	<b>Silna</b>	<b>Silna</b>
<b>Wiarygodność – analiza</b>			
7. Czy zastosowano metody statystyczne, które zachowują randomizację w ramach badania?	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne
8. Jeśli dostępne są zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie porównania dla poszczególnych par porównań (tj. zamknięta pętla w analizie sieciowej), czy zgodność efektów leczenia (tj. spójność) została oceniona lub omówiona?	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne

Pytania	Goulden 2022 [8–10] (analiza MAIC na podstawie GARNET i UK RWE)	Coleman 2022 [11, 12] (analiza IPTW na podstawie GARNET i rejestru Flatiron Health)	Mathews 2022 [23] (analiza IPTW na podstawie GARNET i ZoptEC)
9. W przypadku spójności pomiędzy bezpośrednim i pośrednim porównaniem, czy w metaanalizie sieciowej uwzględniono zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie dowody?	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne	nd analiza w oparciu o badania jednoramienne
10. W przypadku braku spójności lub przy braku równowagi w rozkładzie modyfikatorów efektu leczenia w różnych typach porównań w sieci badań, czy badacze próbowali zminimalizować błąd systematyczny za pomocą odpowiedniej analizy?	nd zastosowano metodę MAIC	nd zastosowano metodę IPTW	nd zastosowano metodę IPTW
11. Czy przedstawiono odpowiednie uzasadnienie zastosowania modelu losowego lub stałego?	nd zastosowano metodę MAIC	nd zastosowano metodę IPTW	nd zastosowano metodę IPTW
12. Jeśli zastosowano model losowy, czy zbadano lub przedyskutowano przyczyny heterogeniczności?	nd zastosowano metodę MAIC	nd zastosowano metodę IPTW	nd zastosowano metodę IPTW
13. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności czy przeprowadzono analizę dla podgrup lub analizę metaregresji z predefiniowanymi zmiennymi?	nd zastosowano metodę MAIC	nd zastosowano metodę IPTW	nd zastosowano metodę IPTW
<b>Ogólna ocena</b>	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
<b>Wiarygodność – jakość i transparentność raportowania</b>			
14. Czy przedstawiono graficzne lub tabelaryczne zestawienie reprezentacji dowodów wchodzących w skład sieci z informacją na temat liczby badań dla danego porównania bezpośredniego?	TAK analiza w oparciu o wyn ki 2 badań	TAK analiza w oparciu o wyniki 2 badań	TAK analiza w oparciu o wyniki 2 badań
15. Czy przedstawiono wyniki indywidualnych badań?	TAK	TAK	TAK

Pytania	Goulden 2022 [8–10] (analiza MAIC na podstawie GARNET i UK RWE)	Coleman 2022 [11, 12] (analiza IPTW na podstawie GARNET i rejestru Flatiron Health)	Mathews 2022 [23] (analiza IPTW na podstawie GARNET i ZoptEC)
16. Czy wyniki bezpośrednie zostały przedstawione oddzielnie w stosunku do wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej?	TAK	TAK	TAK
17. Czy wszystkie kontrasty w parach między interwencjami uzyskanymi w metaanalizie sieciowej są przedstawiane wraz z miarą niepewności?	TAK	TAK	TAK
18. Czy przedstawiono ranking interwencji, biorąc pod uwagę efekt leczenia i niepewność wyniku?	TAK analiza dla dwóch interwencji (DOS i BSC)	TAK analiza dla dwóch interwencji (DOS i BSC)	TAK analiza dla dwóch interwencji (DOS i BSC)
19. Czy raportowano wpływ najważniejszych charakterystyk pacjentów na efekt leczenia?	TAK analizę przeprowadzono dla kilku scenariuszy uwzględniających różne zestawy modyfikatorów efektów leczenia	NIE	TAK Przeprowadzono analizy wrażliwości wskazujące na brak wpływu modyfikatorów efektu leczenia na główny punkt końcowy
<b>Ogólna ocena</b>	Silna	Neutralna	Silna
<b>Wiarygodność – interpretacja</b>			
20. Czy wnioski zostały sprecyzowane w sposób właściwy i wyważony?	TAK	TAK	TAK
<b>Ogólna ocena</b>	Silna	Silna	Silna
<b>Wiarygodność – konflikt interesów</b>			
21. Czy stwierdzono potencjalny konflikt interesów?	TAK badanie sponsorowane przez producenta ocenianej interwencji	TAK badanie sponsorowane przez producenta ocenianej interwencji	TAK badanie sponsorowane przez producenta ocenianej interwencji
22. Jeśli tak, czy podjęto kroki w celu zaadresowania ewentualnych problemów z tym związanych?	TAK Przedstawiono szczegóły dotyczące konfliktu interesów poszczególnych autorów analizy, przedstawiono ograniczenia analizy	TAK Przedstawiono szczegóły dotyczące konfliktu interesów poszczególnych autorów analizy, przedstawiono ograniczenia analizy	TAK Przedstawiono szczegóły dotyczące konfliktu interesów poszczególnych autorów analizy, przedstawiono ograniczenia analizy
<b>Ogólna ocena</b>	Neutralna	Neutralna	Neutralna

nd – nie dotyczy

## Aneks F. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych przeglądów systematycznych

Tabela 48.  
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Maiorano 2022 [24, 48]	T	C	N	T	T	T	N	C	T	T	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	niska
Peng 2022 [25]	N	N	N	T	T	N	N	C	C	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	niska
Dai 2022 [26]	T	C	N	C	N	T	N	C	BBR	T	N	BBR	T	T	T	T	T	T	niska
Tronconi 2022 [27]	N	N	N	C	N	N	N	N	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Kok 2022 [28]	T	N	N	T	T	N	N	C	BBR	T	N	BBR	T	T	T	T	N	T	krytycznie niska

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

## Aneks G. Wyniki badań dla komparatorów

### G.1. Badania dla BSC



Tabela 49.  
Wyniki analizy skuteczności BSC (CTH)

Badanie	N	OI [mies.] / ekspozycji [cykle], mediana (zakres)	ORR, n (%) / [95%CI]	CR, n (%) / [95%CI]	PR, n (%) / [95%CI]	SD, n (%) / [95%CI]	PD, n (%) / [95%CI]	DCR, n (%) / [95%CI]	DOR [mies.], mediana (zakres)	PFS [mies.], mediana [95%CI]	OS [mies.], mediana [95%CI]
<b>DOX lub PAC</b>											
<b>KEYNOTE-775</b> [29–31, 34, 35]	416	bd / bd <sup>b</sup>	61 (14,7) / [11,4; 18,4]	11 (2,6) / [1,3; 4,7]	50 (12,0) / [9,1; 15,5]	167 (40,1) / [35,4; 45,0]	123 (29,6) / [25,2; 34,2]	194 (46,6) / [41,8; 51,6]	5,7 (0,0–37,1)	3,8 [3,6; 4,2]	11,9 [10,7; 13,3]
	65 <sup>a</sup>		8 (12,3) / [5,5; 22,8]	2 (3,1) / [<1; 11]	6 (9,2) / [3; 19]	28 (43,1) / [31; 56]	15 (23,1) / [14; 35]	31 (47,7) / [35,1; 60,5]	4,1 (1,9–15,6)	3,7 [3,1; 4,4]	8,6 [5,5; 12,9]
<b>IXAMPLE2</b> [36, 37]	248	bd / DOX: 4,0 (1–10); PAC: 5,0 (1–23)	35/223 (15,7) / [11,2; 21,1]	0 (0,0)	35/223 (15,7) / [bd]	73 (32,7) / [bd]	63 (28,3) / [bd]	108 (48,4) / [bd]	bd	4,0 [2,7; 4,3]	12,3 [10,7; 15,4]
<b>PAC</b>											
<b>Homesley 2008</b> [38]	15	bd	4 (26,7) / [bd]	1 (6,7) / [bd]	3 (20,0) / [bd]	4 (26,7) / [bd]	7 (46,6) / [bd]	8 (53,3) / [bd]	4,5 (2–5,5) <sup>e</sup>	bd	bd
<b>Lincoln 2003</b> [39]	44 <sup>d</sup>	bd (bd) / 4 (1–17)	12 (27,3) / [15; 42,8]	3 (6,8) / [bd]	9 (20,5) / [bd]	bd	bd	bd	4,2 (bd)	bd	10,3 [bd]
<b>Lissoni 1996</b> [40]	19	bd (bd) / 6 (bd)	7 (36,8) / [16; 62]	2 (10,5) / [bd]	5 (26,3) / [bd]	9 (47,4) / [bd]	3 (15,8) / [bd]	16 (84,2) / [bd]	bd	bd	>14 (4–17) <sup>f</sup>
<b>Woo 1996</b> [41]	7	bd (bd) / 6 (1–8)	3 (42,9) / [6; 80]	0 (0,0) / [bd]	3 (42,9) / [bd]	1 (14,3) / [bd]	3 (42,9) / [bd]	4 (57,1) / [bd]	6 (3–7)	bd	bd
<b>PAC + CAR</b>											
<b>Vandenput 2012</b> [42]	13	bd (bd) / 17 (4–18)	5 (39) / [bd]	0 (0,0) / [bd]	5 (39) / [bd]	0 (0,0) / [bd]	8 (62) / [bd]	5 (39) / [bd]	bd	8 (6–10) <sup>c</sup>	9 (2–18) <sup>c</sup>
<b>IFO</b>											
<b>Pawinski 1999</b> [43]	16	bd (bd) / 3 (1–12)	0 (0,0) / [bd]	0 (0,0) / [bd]	0 (0,0) / [bd]	5 (31,3) / [bd]	11 (68,7) / [bd]	5 (31,3) / [bd]	bd	bd	bd

Badanie	N	OI [mies.] / ekspozycji [cykle], mediana (zakres)	ORR, n (%) / [95%CI]	CR, n (%) / [95%CI]	PR, n (%) / [95%CI]	SD, n (%) / [95%CI]	PD, n (%) / [95%CI]	DCR, n (%) / [95%CI]	DOR [mies.], mediana (zakres)	PFS [mies.], mediana [95%CI]	OS [mies.], mediana [95%CI]
Sutton 1994 [44]	32	bd (bd) / 2 (1–13)	5 (15,6) / [bd]	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

a) Pacjentki z dMMR; b) Dla ORR, DOR oraz OS mediana okresu obserwacji w całej grupie przyjmującej CTH wynosiła 12,2 mies., a dla pozostałych punktów końcowych – 10,7 mies; c) Mediana (zakres) PR wyniosła 7 (6–12), CR u jednej z pacjentek utrzymała się przez 10 mies., a u drugiej ponad 16 mies.; d) 1 z pacjentek nie była uprzednio leczona schematem CTH zawierającym platynę; e) średnia (zakres); f) dotyczy pacjentek z odpowiedzią na leczenie.

Tabela 50.  
Wyniki analizy bezpieczeństwa BSC (CTH)

Punkt końcowy, n (%)	DOX lub PAC				DOX lub PAC	DOX	PAC	PAC	PAC	PAC + CAR	IFO	IFO
	KEYNOTE-775 [29, 30, 32, 34, 35] <sup>a</sup>				IXAMPLE2 [36, 37] <sup>b</sup>		Lincoln 2003 [39]	Lissoni 1996 [40]	Vandenput 2012 [42]	Pawinski 1999 [43]	Sutton 1994 [44]	
	OI: 10,7 (bd) mies.i				OI: 29,6 (bd) mies.		OI: bd	OI: bd	OI: bd	OI: bd	OI: bd	
	N = 388				N = 239	N = 171	N = 68	N = 48 <sup>d</sup>	N = 19	N = 12	N = 32 <sup>h</sup>	N = 47 <sup>h</sup>
	ogółem	≥3 stopnia	związane z leczeniem	związane z leczeniem ≥3 stopnia	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem	ogółem
TEAE	386 (99,5)	286 (73,7)	-	-	228 (95,4)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SAE ogółem	118 (30,4)	bd	-	-	70 (29,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TEAE związane z leczeniem (TRAE)	364 (93,8)	233 (60,1)	-	-	215 (90,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
TEAE prowadzące do przerwania terapii	31 (8,0)	bd	-	-	37 (15,5)	bd	bd	bd	1 (5,3)	0 (0,0)	3 (9,4)	bd
AE związane z leczeniem prowadzące do zgonu	8 (2,1)	bd	-	-	bd	bd	bd	1 (2,1)	bd	0 (0,0)	0 (0)	bd
Biegunka	79 (20,4)	8 (2,1)	42 (10,8)	3 (0,8)	56 (23,4)	48 (28,1)	8 (11,8)	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy, n (%)	DOX lub PAC				DOX lub PAC	DOX	PAC	PAC	PAC	PAC + CAR	IFO	IFO
	KEYNOTE-775 [29, 30, 32, 34, 35] <sup>a</sup>				IXAMPLE2 [36, 37] <sup>b</sup>			Lincoln 2003 [39]	Lissoni 1996 [40]	Vandenput 2012 [42]	Pawinski 1999 [43]	Sutton 1994 [44]
	OI: 10,7 (bd) mies.i				OI: 29,6 (bd) mies.			OI: bd	OI: bd	OI: bd	OI: bd	OI: bd
	N = 388				N = 239	N = 171	N = 68	N = 48 <sup>d</sup>	N = 19	N = 12	N = 32 <sup>h</sup>	N = 47 <sup>h</sup>
Zaparcia	95 (24,5)	2 (0,5)	51 (13,1)	0 (0)	58 (24,3)	51 (29,8)	7 (10,3)	bd	bd	bd	bd	bd
Nudności	180 (46,4)	5 (1,3)	157 (40,5)	4 (1,0)	121 (50,6)	104 (60,8)	17 (25,0)	bd	7 (36,8) <sup>f</sup>	4 (33,3)	25 (78)	bd
Wymioty	82 (21,1)	10 (2,6)	59 (15,2)	6 (1,5)	58 (24,3)	50 (29,2)	8 (11,8)	bd		bd		bd
Obniżony apetyt	83 (21,4)	2 (0,5)	64 (16,5)	0 (0,0)	57 (23,8)	45 (26,3)	12 (17,6)	bd	bd	bd	bd	bd
Spadek masy ciała	23 (5,9)	1 (0,3)	7 (1,8)	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Zmęczenie	107 (27,6)	12 (3,1)	92 (23,7)	12 (3,1)	109 (45,6)	88 (51,5)	21 (30,9)	bd	bd	11 (91,7)	bd	bd
Astenia	bd	bd	76 (19,6)	9 (2,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Łysienie	120 (30,9)	1 (0,3)	117 (30,2)	2 (0,5)	99 (41,4)	63 (36,8)	36 (52,9)	bd	19 (100,0)	bd	27 (83)	bd
Niedokrwistość	189 (48,7)	60 (15,5)	150 (38,7)	43 (11,1)	64 (26,8)	48 (28,1)	16 (23,5)	bd	6 (31,6)	8 (66,7) <sup>c</sup>	bd	bd
Neutropenia	131 (33,8)	100 (25,8)	127 (32,7)	95 (24,5)	83 (34,7)	72 (42,1)	11 (16,2)	28 (58,3) <sup>c</sup>	19 (100,0)	11 (91,7) <sup>c</sup>	bd	bd
Leukopenia	bd	bd	47 (12,1)	27 (7,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	13 (40,6) <sup>c</sup>	32 (68,1)
Trombocytopenia	bd	bd	20 (5,2)	3 (0,8)	bd	bd	bd	bd	4 (21,1)	6 (50,0) <sup>c</sup>	3 (9,4)	7 (14,9) <sup>c</sup>
Niedoczynność tarczycy	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Świąd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (15,8)	bd	bd	bd
Zapalenie błony śluzowej	bd	bd	35 (9,0)	3 (0,8)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	3 (9)	bd
Ból stawów	31 (8,0)	0 (0,0)	17 (4,4)	0 (0)	32 (13,4)	9 (5,3)	23 (33,8)	bd	6 (31,6) <sup>g</sup>	bd	bd	bd
Ból mięśni	bd	bd	13 (3,4)	0 (0)	21 (8,8)	4 (2,3)	17 (25,0)	bd		bd	bd	bd

Punkt końcowy, n (%)	DOX lub PAC				DOX lub PAC	DOX	PAC	PAC	PAC	PAC + CAR	IFO	IFO
	KEYNOTE-775 [29, 30, 32, 34, 35] <sup>a</sup>				IXAMPLE2 [36, 37] <sup>b</sup>			Lincoln 2003 [39]	Lissoni 1996 [40]	Vandenput 2012 [42]	Pawinski 1999 [43]	Sutton 1994 [44]
	OI: 10,7 (bd) mies.i				OI: 29,6 (bd) mies.			OI: bd	OI: bd	OI: bd	OI: bd	OI: bd
	N = 388				N = 239	N = 171	N = 68	N = 48 <sup>d</sup>	N = 19	N = 12	N = 32 <sup>h</sup>	N = 47 <sup>h</sup>
<b>Ból głowy</b>	35 (9,0)	1 (0,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Duszność</b>	bd	bd	bd	bd	44 (18,4)	36 (21,1)	8 (11,8)	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Nadciśnienie</b>	20 (5,2)	10 (2,6)	4 (1,0)	1 (0,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Białkomocz</b>	13 (3,4)	1 (0,3)	4 (1,0)	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Infekcja dróg moczowych</b>	40 (10,3)	4 (1,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Nefrotoksyczność</b>	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	1 (2,1) <sup>c</sup>
<b>Neurotoksyczność</b>	bd	bd	bd	bd	39 (16,3) <sup>e</sup>	10 (5,8) <sup>e</sup>	29 (42,6) <sup>e</sup>	bd	9 (47,4)	2 (16,7)	bd	4 (8,5) <sup>c</sup>
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	bd	bd	46 (11,9)	2 (0,5)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Zmniejszenie liczby neutrofilów</b>	132 (34,0)	101 (26,0)	93 (24,0)	82 (21,2)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Zmniejszenie liczby białych krwinek</b>	bd	bd	58 (14,9)	40 (10,3)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

a) Opublikowano dane na temat AE, które wystąpiły u ≥25% pacjentek oraz dane o TRAE, które wystąpiły u ≥10% pacjentek;

b) Dostępne dane na temat AE, które wystąpiły u ≥20% pacjentek;

c) AE w stopniu ≥3;

d) 1 z pacjentek nie była uprzednio leczona schematem CTH zawierającym platynę;

e) Neuropatia obwodowa;

f) Podano wartość łącznie dla nudności oraz wymiotów;

g) Podano wartość łącznie dla bólu stawów i bólu mięśni;

h) W badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa podano w odniesieniu do wszystkich pacjentek leczonych IFO, w tym również nieleczonych uprzednio CTH;

i) Dla punktów końcowych: TEAE, TRAE, nadciśnienie, niedoczynność tarczycy, biegunka, nudności, wymioty, obniżony apetyt, spadek masy ciała, zmęczenie, ból stawów, niedokrwistość, ból głowy, białkomocz, infekcje dróg moczowych, zaparcia, łysienie oraz zmniejszenie liczby neutrofilów mediana okresu obserwacji wynosiła 12,2 mies., a dla pozostałych punktów końcowych – 10,7 mies.

## Aneks H. Definicje punktów końcowych

Tabela 51.  
Definicje punktów końcowych stosowane we włączonych badaniach klinicznych

Badanie	Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD i PD)	DOR	PFS	OS	Jakość życia
<b>GARNET [13–18]</b>	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (analiza pierwszorzędowa) i irRECIST przez niezależną komisję centralną (BICR)	Czas od wystąpienia pierwszego udokumentowanego dowodu na CR lub PR do pierwszego udokumentowanego dowodu na PD lub zgonu, w zależności co wystąpi pierwsze	Czas od pierwszej dawki ocenianego leku do wystąpienia PD zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze	Czas od pierwszej dawki ocenianego leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 [62]. Jest 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). 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.[63]

Badanie	Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD i PD)	DOR	PFS	OS	Jakość życia
<b>KEYNOTE-775</b> [29, 30, 34, 35]	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 przez niezależną komisję centralną (BICR)	Czas od wystąpienia pierwszego udokumentowanego dowodu na CR lub PR do pierwszego udokumentowanego dowodu na PD lub zgonu, w zależności co wystąpi pierwsze	Czas od randomizacji do wystąpienia PD zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (opis powyżej) i EQ-5D VAS. EQ-5D to kwestionariusz oceny jakości życia niespecyficzny dla danej choroby. EQ-5D VAS pozwala na ocenę 5 domen (mobilności, samoopieka, codzienne aktywności, ból i niepokój/depresja) z zastosowaniem wizualnej skali analogowej, w której daną kategorię ocenia od „najlepszy stan zdrowia jaki można sobie wyobrazić” do „najgorszy stan zdrowia”[64]
<b>IXAMPLE2</b> [36, 37]	Ocena zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	bd	Czas od randomizacji do wystąpienia PD zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	bd
<b>Homesley 2008</b> [38]	<b>CR</b> – ustąpienie wszystkich zmian, na podstawie dwóch obserwacji w odstępie $\geq 4$ tyg. <b>PR</b> – zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy wymiarów mierzalnych zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi, na podstawie dwóch obserwacji w odstępie $\geq 4$ tyg., bez jednoczesnego wzrostu o $\geq 25\%$ wielkości zmiany lub pojawienia się nowych zmian, podczas, gdy niemierzalne zmiany pozostały stabilne lub uległy regresji <b>SD</b> – brak istotnej zmiany w statusie choroby przez $\geq 4$ tyg., podczas gdy suma wymiarów zmian mogła się zmniejszyć o $\leq 50\%$ lub zwiększyć o $\leq 25\%$ , bez obserwacji nowych zmian <b>PD</b> – zwiększenie o $\geq 25\%$ wymiarów pojedynczej zmiany nowotworowej o powierzchni większej niż $2 \text{ cm}^2$ lub sumy wymiarów zmian w danym narządzie	bd	bd	bd	bd
<b>Lincoln 2003</b> [39]	Zgodnie z kryteriami GOG	bd	bd	bd	bd

Badanie	Odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR, SD i PD)	DOR	PFS	OS	Jakość życia
Lissoni 1996 [40]	Zgodnie z kryteriami WHO	bd	bd	Czas od rozpoczęcia udziału w badaniu do wystąpienia zgonu lub do daty ostatniego kontaktu	bd
Woo 1996 [41]	<p><b>CR</b> – ustąpienie wszystkich zmian</p> <p><b>PR</b> – zmniejszenie o <math>\geq 50\%</math> sumy wymiarów mierzalnych zmian w porównaniu z wartościami wyjściowymi, bez jednoczesnego wzrostu wielkości którejkolwiek zmiany</p> <p><b>SD</b> – nie spełnienie kryteriów PR ani PD</p> <p><b>PD</b> – zwiększenie o <math>\geq 25\%</math> wymiarów którejkolwiek ze zmian nowotworowych lub pojawienie się nowej zmiany, wysięku lub wodobrzusza</p>	Czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby	bd	bd	bd
Vandenput 2012 [42]	Zgodnie z kryteriami RECIST 1.0	bd	Czas od rozpoczęcia terapii CTH do wystąpienia nawrotu lub ostatniego kontaktu. Oceniany dla pacjentek z CR i PR.	Czas od rozpoczęcia terapii CTH do wystąpienia zgonu lub do daty ostatniego kontaktu	bd
Pawinski 1999 [43]	Zgodnie z kryteriami WHO	Czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia progresji.	bd	bd	bd
Sutton 1994 [44]	bd	bd	bd	bd	bd

Tabela 52.  
Porównanie definicji odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 oraz WHO

Kryterium odpowiedzi	RECIST 1.1 [65]	irRECIST	WHO [66]
<b>Odpowiedź całkowita (CR)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i niemierzalnych oraz wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm (konieczność późniejszego potwierdzenia)	Ustąpienie wszystkich zmian, na podstawie dwóch kolejnych obserwacji przeprowadzonych w odstępie $\geq 4$ tyg.

Kryterium odpowiedzi	RECIST 1.1 [65]	irRECIST	WHO [66]
<b>Częściowa odpowiedź (PR)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 30\%$ w porównaniu z badaniem wyjściowym (konieczność późniejszego potwierdzenia)	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy wymiarów dwóch największych prostokątnych średnic w porównaniu z wartościami wyjściowymi, na podstawie dwóch obserwacji w odstępie $\geq 4$ tyg., bez pojawienia się nowych zmian lub bez jednoznacznej progresji zmian niemierzalnych
<b>Stabilna choroba (SD)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów CR, PR lub PD	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów irCR, irPR lub irPD	Nie może być ustalone 50% zmniejszenie ani $\geq 25\%$ zwiększenie sumy wymiarów dwóch największych prostokątnych średnic; bez obserwacji nowych zmian lub bez jednoznacznej progresji zmian niemierzalnych
<b>Progresja choroby (PD)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub jednoznaczna progresja istniejących zmian niemierzalnych lub wystąpienie nowej zmiany	Zwiększenie sumy wymiarów zmian mierzalnych o $\geq 20\%$ i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub jednoznaczna progresja istniejących zmian niemierzalnych lub wystąpienie nowej zmiany. Konieczność potwierdzenia PD w dodatkowym skanie wykonanym $\geq 4$ tyg. później.	Zwiększenie o $\geq 25\%$ wymiarów dwóch największych prostokątnych średnic w porównaniu z nadir i/lub pojawienie się nowych zmian i/lub jednoznaczna progresja zmian niemierzalnych



## Aneks I. Badania kliniczne w toku

Tabela 53.  
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
<b>ClinicalTrials.gov</b>					
<b>NCT02715284 / Study of TSR-042, an Anti-programmed Cell Death-1 Receptor (PD-1) Monoclonal Antibody, in Participants With Advanced Solid Tumors (GARNET)</b>	nRCT (w toku)	Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem (w tym rakiem endometrium dMMR/MSI-H – kohorta A1)	740	DOS / nd	marzec 2016 / lipiec 2024 (Tesaro, Inc.)
<b>NCT04446351 / Study of the Safety and Effectiveness of GSK6097608 in Participants With Advanced Solid Tumors</b>	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem, leczeni m.in. DOS w monoterapii (ramię D)	178	DOS / GSK6097608 lub DOS + GSK6097608	czerwiec 2020 / sierpień 2024 (GlaxoSmithKline)
<b>NCT03981796, 2019-001576-11-FI / A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY)</b>	RCT (w toku)	Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, leczone DOS w skojarzeniu, a następnie DOS w monoterapii (ramię 1)	740	DOS w skojarzeniu z CAR + PAC, a następnie DOS / PLC w skojarzeniu z CAR + PAC, a następnie PLC	lipiec 2019 / grudzień 2026 (Tesaro, Inc.)
<b>NCT05201547 / Endometrial Cancer Patients MMR Deficient Comparing Chemiotherapy vs Dostarlimab in First Line (DOMENICA)</b>	RCT (w toku)	Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium dMMR/MSI-H. Dopuszczono udział pacjentek, które nie były uprzednio leczone CTH oraz pacjentek, które otrzymały 1 linię CTH okołooperacyjnie.	142	DOS / CAR + PAC	luty 2022 / maj 2029 (ARCAGY/ GINECO GROUP, we współpracy z GlaxoSmithKline)
<b>EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)</b>					
<b>2019-001576-11 / A Study to Evaluate Dostarlimab Plus Carboplatin-paclitaxel Versus Placebo Plus Carboplatin-paclitaxel in Participants With Recurrent or Primary Advanced Endometrial Cancer (RUBY)</b>	RCT (w toku)	Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, leczone DOS w skojarzeniu, a następnie DOS w monoterapii (ramię 1)	740	DOS w skojarzeniu z CAR + PAC, a następnie DOS / PLC w skojarzeniu z CAR + PAC, a następnie PLC	lipiec 2019 / grudzień 2026 (Tesaro, Inc.)
<b>Data pierwotnego przeszkolenia: 27.05.2022 r. Data przeszkolenia aktualizacyjnego: 06.07.2022 r.</b>					

## Aneks J. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

### J.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 54.  
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. randomized controlled trial, RCT</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją ( <i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i> )
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ( <i>ang. clinical controlled trial, CCT</i> )
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;  
Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

## J.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 55.

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
<b>Szczegóły badania</b>	
Referencja	<input type="text"/>
<b>Projekt badania</b>	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
<b>Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:</b>	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
<b>Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu</b>	<input type="text"/>
<b>Określ oceniany wynik liczbowy.</b> 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 wyn k.	<input type="text"/>
<b>Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?</b>	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
<b>Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):</b>	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
<b>Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)</b>	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

## Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- 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)
<b>DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji</b>		
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
<b>DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)</b>		
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 systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach</b>	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była <u>N/PN/BI</u>:</b> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była <u>N/PN</u>:</b> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była <u>T/PT/BI</u>:</b> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <u>N/PN/BI</u>:</b> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <u>T/PT/BI</u>:</b> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. <b>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <u>T/PT/BI</u>:</b> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<b>DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku</b>	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie 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
<b>OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia</b>	

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

## J.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

**Tabela 56.**  
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

## J.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

### J.4.1. Formularz AMSTAR II

**Tabela 57.**  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li><li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li><li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li><li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li></ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz</li><li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li><li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT</li><li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI</li><li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li><li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li><li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li></ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań</li><li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li><li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li><li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li><li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li><li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li><li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li></ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>



Pytanie	Odpowiedź
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> opisano populację</li><li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li><li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li><li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li><li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li></ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li><li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li><li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li><li><input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania</li><li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li><li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li></ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li><li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li></ul> <p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li><li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li></ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskanie wyników, <i>oraz</i></li><li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li><li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li><li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li></ul>
<p><b>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li></ul>
<p><b>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li><li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li><li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li></ul> <p><b>9. NRSI</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie</li><li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li><li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li><li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li><li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Tak</li><li><input type="checkbox"/> Nie</li><li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy</li></ul>

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

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

## J.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 58.  
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych	TAK

Domena	Przykład 1
<b>badania?</b>	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
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?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	<b>NISKA</b>

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

## Aneks K. Formularz do oceny znaczenia i wiarygodności opracowań prezentujących wyniki porównania pośredniego interwencji

Tabela 59.

Formularz oceny znaczenia i wiarygodności opracowań prezentujących porównanie pośrednie / metaanalizę sieciową zaproponowaną przez grupę roboczą ISPOR-AMC-NCP (tłumaczenie własne) [6]

Pytania	Mocna strona	Słabość	Nie można ocenić		
			Nie raportowano	Niewystarczające informacje	Inna przyczyna
<b>Znaczenie – czy oceniana metaanaliza ma znaczenie dla Twojego problemu decyzyjnego?</b>					
1. Czy populacja jest istotna?	TAK	NIE			
2. Czy pominięto jakąkolwiek krytyczną interwencję?	NIE	TAK			
3. Czy pominięto jakikolwiek krytyczny punkt końcowy?	NIE	TAK			
4. Czy kontekst badania ma znaczenie dla Twojej populacji?	TAK	NIE			
<b>Komentarz</b>					
<b>Wiarygodność – baza dowodowa uwzględniona w porównaniu pośrednim lub metaanalizie sieciowej</b>					
1. Czy badacze próbowali zidentyfikować i uwzględnić wszystkie istotne RCT?	TAK	NIE			
2. Czy badania dotyczące interwencji będących przedmiotem zainteresowania tworzą jedną połączoną sieć?	TAK	NIE			
3. Czy jest określone, że uwzględniono badania niskiej jakości, co powodowało ryzyko błędu systematycznego?	NIE	TAK			

Pytania	Mocna strona	Słabość	Nie można ocenić		
			Nie raportowano	Niewystarczające informacje	Inna przyczyna
4. Czy jest prawdopodobne, że występował błąd systematyczny wynikający z selektywnego raportowania wyników w badaniach?	NIE	TAK			
5. Czy istnieją systematyczne różnice w modyfikatorach efektów leczenia (tj. w charakterystyce wyjściowej pacjentów lub charakterystyce badania wpływające na efekt leczenia) pomiędzy porównaniami różnych interwencji w ramach sieci?	NIE	TAK			
6. Jeśli istnieją różnice określone w pkt. 5, czy nierównowaga modyfikatorów efektów leczenia pomiędzy różnymi porównaniami interwencji została zidentyfikowana przed porównaniem indywidualnych wyników badań?	TAK	NIE	Nie dotyczy		
<b>Ogólna ocena (silna / neutralna / słaba)</b>					
<b>Wiarygodność – analiza</b>					
7. Czy zastosowano metody statystyczne, które zachowują randomizację w ramach badania?	TAK	NIE → błąd istotny (rozstrzygający)			
8. Jeśli dostępne są zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie porównania dla poszczególnych par porównań (tj. zamknięta pętla w analizie sieciowej), czy zgodność efektów leczenia (tj. spójność) została oceniona lub omówiona?	TAK	NIE	Nie dotyczy		
9. W przypadku spójności pomiędzy bezpośrednim i pośrednim porównaniem, czy w metaanalizie sieciowej uwzględniono zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie dowody?	TAK	NIE	Nie dotyczy		

Pytania	Mocna strona	Słabość	Nie można ocenić		
			Nie raportowano	Niewystarczające informacje	Inna przyczyna
10. W przypadku braku spójności lub przy braku równowagi w rozkładzie modyfikatorów efektu leczenia w różnych typach porównań w sieci badań, czy badacze próbowali zminimalizować bias za pomocą odpowiedniej analizy?	TAK	NIE			
11. Czy przedstawiono odpowiednie uzasadnienie zastosowania modelu losowego lub stałego?	TAK	NIE			
12. Jeśli zastosowano model losowy, czy zbadano lub przedyskutowano przyczyny heterogeniczności?	TAK	NIE	Nie dotyczy		
13. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności czy przeprowadzono analizę dla podgrup lub analizę metaregresji z predefiniowanymi zmiennymi?	TAK	NIE	Nie dotyczy		
<b>Ogólna ocena (silna / neutralna / słaba / błąd istotny (rozstrzygający))</b>					
<b>Wiarygodność – jakość i transparentność raportowania</b>					
14. Czy przedstawiono graficzne lub tabelaryczne zestawienie reprezentacji dowodów wchodzących w skład sieci z informacją na temat liczby badań dla danego porównania bezpośredniego?	TAK	NIE			
15. Czy przedstawiono wyniki indywidualnych badań?	TAK	NIE			
16. Czy wyniki bezpośrednie zostały przedstawione oddzielnie w stosunku do wyników porównania pośredniego lub metaanalizy sieciowej?	TAK	NIE			
17. Czy wszystkie kontrasty w parach między interwencjami uzyskanymi w metaanalizie sieciowej są przedstawiane wraz z miarą niepewności?	TAK	NIE			

Pytania	Mocna strona	Słabość	Nie można ocenić		
			Nie raportowano	Niewystarczające informacje	Inna przyczyna
18. Czy przedstawiono ranking interwencji, biorąc pod uwagę efekt leczenia i niepewność wyniku?	TAK	NIE			
19. Czy raportowano wpływ najważniejszych charakterystyk pacjentów na efekt leczenia?	TAK	NIE			
<b>Ogólna ocena (silna / neutralna / słaba)</b>					
<b>Wiarygodność – interpretacja</b>					
20. Czy wnioski zostały sprecyzowane w sposób właściwy i wyważony?	TAK	NIE			
<b>Ogólna ocena (silna / neutralna / słaba)</b>					
<b>Wiarygodność – konflikt interesów</b>					
21. Czy stwierdzono potencjalny konflikt interesów?	NIE	TAK			
22. Jeśli tak, czy podjęto kroki w celu zaadresowania ewentualnych problemów z tym związanych?	TAK	NIE			
<b>Ogólna ocena (silna / neutralna / słaba)</b>					

**Ogólna ocena:** **silna** – analiza została przeprowadzona prawidłowo bez istotnych niedociągnięć; **neutralna** – istnieją istotne niedociągnięcia, potencjalnie bez wpływu na wiarygodność; **słaba** – wyniki są prawdopodobnie zaburzone ze względu na liczne niedociągnięcia analizy w metodyce i sposobie przeprowadzenia analizy; **błąd istotny (rozstrzygający)** – wyniki analizy są z dużym prawdopodobieństwem zaburzone a wnioski mylące

# Aneks L. Formularze do ekstrakcji danych z badania

## L.1. Formularz do charakterystyki badań

<b>Akronim badania</b>	
<b>Najważniejsze informacje</b>	
<b>Najważniejsze kryteria włączenia</b>	
1.	
<b>Najważniejsze kryteria wykluczenia</b>	
2.	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	
I-rzędowe PK	
Pozostałe PK	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	
<b>Liczba pacjentek</b>	
<b>Wiek [lata], średnia (SD) / mediana (IQR)</b>	
<b>Status wg ECOG,</b>	<b>0</b>
<b>n (%)</b>	<b>1</b>
<b>Zaawansowane stadium choroby, n (%)</b>	
<b>Nawroty choroby, n (%)</b>	
<b>I</b>	
<b>II</b>	
<b>III</b>	
<b>IV</b>	
<b>Stopień zaawansowania choroby wg FIGO w momencie diagnozy, n (%)</b>	
<b>rak endometrium typu I – endometrioidalny G1 / 2</b>	
<b>rak surowiczy</b>	
<b>rak jasnokomórkowy</b>	
<b>Podtyp histologiczny, n (%)</b>	<b>rak płaskonabłonkowy</b>
<b>rak niezróżnicowany</b>	
<b>rak mieszany</b>	
<b>rak endometrium typu II, inny niż wymienione</b>	



Akronim badania	
	gruczolakorak
	nieznany
Stopień złośliwości w momencie rozpoznania, n (%)	1
	2
	3
	Nieklasyfikowany
Liczba uprzednich terapii <sup>a</sup> , n (%)	1
	2
	3
	≥4
Liczba uprzednich terapii dla choroby przerzutowej <sup>b</sup> , n (%)	0
	1
	2
	3
Wcześniejsza RTH, n (%)	
Czas bez progresji od ostatniego leczenia platyną [mies.], średnia (SD) / mediana (zakres)	
Interwencja i komparator	
Schemat leczenia	
Kointerwencje	
Okres interwencji [mies.], mediana (IQR)	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	
Zaślepienie	
Kierunek badania	
Utrata z badania, n/N (%)	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Ocena NICE	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

## L.2. Formularz do ekstrakcji danych z badań

**Tabela 60.**  
Wyniki analizy skuteczności

Badanie	N	OI [mies.]	ORR, n (%) / [95%CI]	CR, n (%) / [95%CI]	PR, n (%) / [95%CI]	SD, n (%) / [95%CI]	PD, n (%) / [95%CI]	DCR, n (%) / [95%CI]	DOR [mies.], mediana (zakres)	PFS [mies.], mediana [95%CI]	OS [mies.], mediana [95%CI]
<b>Schemat leczenia</b>											

**Tabela 61.**  
Wyniki analizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy, n (%)	Schemat leczenia	
	Akronim badania [ref.]	
	OI [mies.]	
	N	
	ogółem	≥3 stopnia