

Analiza Kliniczna

Padcev[®] (enfortumab vedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych
na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 marca 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	13
ANALIZA KLINICZNA	36
1 Cel opracowania.....	37
2 Metodyka	37
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	37
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	37
2.1.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	38
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych	40
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	41
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	42
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	42
2.2 Ocena bezpieczeństwa	42
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	42
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	43
2.5 Analiza statystyczna	43
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	45
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	61
5 Enfortumab wedotyny + pembrolizumab (EV+P) <i>versus</i> standardowa chemioterapia oparta na pochodnej platyny (CTH) – badanie z randomizacją EV-302.....	64
5.1 Opis metodyki włączonych badań	64
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	73
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	73
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	77
5.2.3 Zgodność populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	79
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	86
5.3.1 Zaplanowane leczenie	86
5.3.2 Czas trwania leczenia i liczba podanych cykli	89
5.3.3 Kolejne terapie przeciwnowotworowe	90
5.4 Skuteczność kliniczna.....	93

5.4.1	Przeżycie całkowite (OS).....	96
5.4.1.1	Analiza w populacji ITT	96
5.4.1.2	Analiza wrażliwości	97
5.4.1.3	Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym	98
5.4.1.4	Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji enfortumabu wedotyny w dalszej linii leczenia.....	99
5.4.1.5	Analiza w innych podgrupach	100
5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	108
5.4.2.1	Analiza w populacji ITT	108
5.4.2.2	Analiza wrażliwości	109
5.4.2.3	Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym	110
5.4.2.4	Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji enfortumabu wedotyny w dalszej linii leczenia.....	111
5.4.2.5	Analiza w innych podgrupach	112
5.4.3	Odpowiedź na leczenie (ORR)	119
5.4.3.1	Analiza w populacji RES	119
5.4.3.2	Analiza w podgrupach.....	121
5.4.4	Całkowita odpowiedź na leczenie (CR).....	127
5.4.4.1	Analiza w populacji RES	127
5.4.4.1	Analiza w podgrupach.....	128
5.4.5	Kontrola choroby (DCR).....	129
5.4.5.1	Analiza w populacji RES	129
5.4.6	Czas trwania odpowiedzi (DoR)	130
5.4.6.1	Analiza w populacji RES	130
5.4.6.2	Analiza w podgrupach.....	131
5.4.7	Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR).....	132
5.4.8	Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR).....	133
5.4.9	Dolegliwości bólowe – ocena w kwestionariuszu BPI-SF.....	133
5.4.9.1	Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP).....	133
5.4.9.2	Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu	135
5.4.10	Jakość życia (QoL)	137

5.4.10.1	Ocena w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30	137
5.4.10.1.1	Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL	138
5.4.10.1.2	Zmiana wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL względem wartości wyjściowej	139
5.4.10.1.3	Zmiany w domenach funkcjonalnych EORTC-QLQ-C30	143
5.4.10.2	Ocena w kwestionariuszu EQ-5D-5L	144
5.5	Bezpieczeństwo	145
5.5.1	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	147
5.5.1.1	TEAEs wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem.....	147
5.5.1.2	TEAEs odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P.....	149
5.5.1.3	TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia.....	154
5.5.1.3.1	TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowane u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P (analiza główna).....	154
5.5.1.3.2		156
5.5.1.4	Ciężkie TEAEs odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P.....	158
5.5.1.5	TEAEs prowadzące do przerwania leczenia odnotowane u $> 1\%$ pacjentów w grupie EV+P	161
5.5.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	163
5.5.2.1	TRAEs najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu	163
5.5.2.2	Ciężkie TRAEs	167
5.5.2.3	TRAEs prowadzące do przerwania leczenia	168
5.5.3	Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs)	171
5.5.3.1	AESIs zdefiniowane dla enfortumabu wedotyny	171
5.5.3.2	AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu	173
5.5.4	Bezpieczeństwo w podgrupach pacjentów kwalifikujących lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną.....	176
5.5.5	Immunogenność.....	177
6	Badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej, oceniające EV+P (EV-103, kohorty DE/A i K) ..	179
6.1	Opis metodyki włączonych badań	179
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	187
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	187

6.2.2	Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	191
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	195
6.3.1	Zużycie leku	199
6.3.2	Kolejne terapie przeciwnowotworowe	200
6.4	Skuteczność kliniczna.....	201
6.4.1	Odpowiedź na leczenie	203
6.4.1.1	Ocena BICR	204
6.4.1.1.1	Analiza w podgrupach	207
6.4.1.2	Ocena badacza.....	208
6.4.1.2.1	Analiza w podgrupach	209
6.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	211
6.4.3	Przeżycie całkowite (OS).....	212
6.4.4	Jakość życia (QoL).....	213
6.5	Bezpieczeństwo	222
6.5.1	Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs).....	223
6.5.2	Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)	225
6.5.3	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)	228
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	240
7.1	Informacje z ChPL Padcev®	240
7.2	Informacje z ChPL Keytruda®	244
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	245
9	Badania w toku.....	249
10	Wyniki	251
11	Dyskusja	277
12	Ograniczenia	284
13	Wnioski końcowe	290
14	Załączniki.....	291
14.1	Skale wykorzystane w analizie własnej.....	291
14.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	291
14.1.2	Skala Jadad.....	295
14.1.3	Skala NICE	296
14.1.4	Skala AMSTAR 2	296
14.2	Skale wykorzystane we włączonych badaniach	304

14.2.1	RECIST v1.1	304
14.2.2	iRECIST	305
14.2.3	<i>Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)</i>	306
14.2.4	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)</i>	306
14.2.5	EQ-5D-5L	307
14.3	Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2	308
14.4	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych	313
14.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	317
14.6	Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej	319
14.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	320
14.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	324
14.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	326
14.9.1	Badania z randomizacją	326
14.9.1.1	EV-302	326
14.9.2	Badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej	339
14.9.2.1	EV-103, kohorta DE/A	339
14.9.2.2	EV-103, kohorta K	354
14.10	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	371
14.10.1	Badanie EV-302	371
	Wkład autorów w opracowanie raportu	381
	Spis Tabel	382
	Spis Wykresów	388
	Piśmiennictwo	389

Wykaz skrótów

AACR	American Association for Cancer Research
ADA	Przeciwciała przeciwekowe (z ang. <i>Anti-Drug Antibodies</i>)
AE/AEs	Zdarzenie / zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI/AESIs	Zdarzenie / zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofili (z ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas kaolinowo-kefalinowy (z ang. <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>)
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i>)
ATE	Atezolizumab (z ang. <i>Atezolizumab</i>)
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUC	Pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (z ang. <i>Area Under Curve</i>)
AVE	Awelumab (z ang. <i>Avelumab</i>)
bd.	Brak danych
BICR	Niezależna, centralna komisja oceniająca (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BOR	Najlepsza, uzyskana w badaniu, odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Best Overall Response</i>)
BPI-SF	<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPS	Łączny wynik pozytywny (z ang. <i>Combined Positive Score</i>), wskaźnik stosowany w ocenie ekspresji ligandu PD-L1 w tkance nowotworowej
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Complete Response</i>)
CT	Próba kliniczna / eksperymentalne badanie kliniczne (ang. <i>Clinical Trial</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTH	Chemioterapia
CTLA-4	Antygen-4 cytotoksycznego limfocyту T (z ang. <i>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4</i>)
DCO	Data odcięcia danych do analizy
DCR	Odsetek chorych, u których uzyskano kontrolę choroby (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (z ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPO	Erytropoetyna
EQ-VAS	Wizualna skala analogowa w kwestionariuszu EQ-5L (z ang. <i>EQ-Visual Analog Scale</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (z ang. <i>European Society of Medical Oncology</i>)
EU	Unia Europejska (z ang. <i>European Union</i>)
EV	Enfortumab wedotyny (z ang. <i>Enfortumab Vedotin</i>)
EV+P	Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GemCarbo	Gemcytabina + karboplatyna
GemCis	Gemcytabina + cisplatyna
GFR	Wielkość przesączania kłębuszkowego (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GGN	Górna Granica Normy
GHS	Ogólna ocena stanu zdrowia (z ang. <i>Global Health Status</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICI/ICIs	Inhibitor/y immunologicznych punktów kontrolnych (z ang. <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>)
iCPD	Potwierdzona progresja choroby wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Confirmed Progressive Disease</i>)
iCR	Całkowita odpowiedź na leczenie wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Complete Response</i>)
IHC	Badanie immunohistochemiczne (z ang. <i>Immunohistochemistry</i>)
ILD	Śródmiąższowe choroby płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Diseases</i>)
INR	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IPCW	Ważenie odwrotnością prawdopodobieństwa cenzorowania (z ang. <i>Inverse Probability Of Censoring Weighting</i>)
IPD	Dane indywidualnych pacjentów (z ang. <i>Individual Patient Data</i>)
iPR	Częściowa odpowiedź na leczenie wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Partial Response</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
iRECIST	Kryteria RECIST zmodyfikowane na potrzebę oceny skuteczności immunoterapii onkologicznych
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>

IS	Istotnie/istotny/istotna statystycznie
iSD	Choroba stabilna wg kryteriów iRECIST (z ang. <i>immune Stable Disease</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
KM	Kaplana-Meiera
la/mUC	Rak urotelialny, miejscowo-zaawansowany lub z przerzutami (z ang. <i>locally advanced/metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
LS	Wartość wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (z ang. <i>Least Squares</i>)
mAVE	Awelumab w leczeniu podtrzymującym (z ang. <i>maintenance avelumab</i>)
MCT	Minimalna zmiana istotna klinicznie (z ang. <i>Meaningful Change Threshold</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDRD	<i>Modification Of Diet In Renal Disease</i>
MedDRA PT	Terminy preferowane w słowniku MedDRA (z ang. <i>Preferred Terms</i>)
MedDRA SOC	Klasyfikacja układów i narządów w słowniku MedDRA (z ang. <i>System Organ Class</i>)
mIU	Jedna tysięczna jednostki międzynarodowej (z ang. <i>Milli-International Unit</i>)
MMAE	Jednometylowana aurystatyna E (z ang. <i>Monomethyl Auristatin E</i>)
MMRM	Model mieszany dla pomiarów powtarzanych (z ang. <i>Mixed Model For Repeated Measures</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
mUC	Rak urotelialny z przerzutami (z ang. <i>metastatic Urothelial Carcinoma</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	Narodowy Instytut Nowotworów (z ang. <i>National Cancer Institute</i>)
nd.	Nie dotyczy
NE	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Evaluable, Not Assessable</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	Niwolumab
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Klasyfikacja ciężkości objawów niewydolności serca, zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (z ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie ogółem (z ang. <i>Objective Response Rate/Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)

OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed Death Receptor-1</i>)
PD-L1	Ligand białka receptorowego programowanej śmierci typu 1 (z ang. <i>Programmed cell death ligand 1</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS/ PICO	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PR	Częściowa odpowiedź (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Enzym produkowany przez gruczoł krokowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
PY	Pacjento-rok/ -lata terapii (z ang. <i>Patient-Year</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RES	Pacjenci, u których była możliwa ocena odpowiedzi (z ang. <i>Response Evaluable Set</i>)
RMST	<i>Restricted Mean Survival Time</i>
ROB	Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie / zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SAF	Populacja oceny bezpieczeństwa (z ang. <i>Safety</i>)
SAP	Plan analizy statystycznej (z ang. <i>Statistical Analysis Plan</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SG	Sacytuzumab gowitekan
SUCRA	Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingu (z ang. <i>Surface Under the Cumulative RAnking curve</i>)
T-DXd	Trastuzumab derukstekan
TEAE/TEAEs	Zdarzenia/e niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TRAE/TRAEs	Zdarzenia/e niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TTCD	Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (z ang. <i>Time To Confirmed Deterioration</i>)
TPPP	Czas do progresji dolegliwości bólowych (z ang. <i>Time To Pain Progression</i>)
TTR	Czas do wystąpienia odpowiedzi (z ang. <i>Time To Response</i>)

TURBT	Przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego (z ang. <i>Transurethral Resection Of Bladder Tumour</i>)
UC	Rak urotelialny, rak przejściowonabłonkowy (z ang. <i>Urothelial Carcinoma</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny (produkt leczniczy Padcev®) w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, w związku z wnioskiem o refundację tej terapii w ramach programu lekowego.

Metodyka

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

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych

i metaanaliz) odpowiadających analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem (EV+P) włączano badania kliniczne spełniające predefiniowane kryteria PICOS, odpowiadające najważniejszym kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Kluczowymi kryteriami włączenia były:

- **Populacja (P, z ang. *Population*):** dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, wcześniej nieleczeni systemowo (we wspomnianym stadium zaawansowania), z oceną ECOG 0-1.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** terapia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P); dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych Padcev® i Keytruda®.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** standardowa chemioterapia I linii leczenia nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego (CTH), tj. gemcytabina + cisplatyna lub gemcytabina + karboplatyna, z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH.
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** skuteczność – przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), odpowiedź na leczenie (ORR), kontrola choroby (DCR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs); bezpieczeństwo.
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne –

w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowych artykułów (z uwzględnieniem innego typu doniesień zawierających dane uzupełniające).

Nie stosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badania kliniczne i obserwacyjne, dane publikowane w serwisach URPL, EMA i FDA oraz zgłoszenia gromadzone w bazach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 19 niezależnych przeglądów systematycznych, z czego 9 opracowań zawierało ilościowe metaanalizy odpowiadające (w ramach szerszego zagadnienia) analizowanemu problemowi decyzyjnemu, a 7 z nich zawierało porównanie z właściwym komparatorem: *Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*. We wszystkich siedmiu przeglądach systematycznych z porównawczą metaanalizą terapia EV+P wykazywała istotną przewagę nad standardową CTH I linii z udziałem pochodnej platyny. Niezależnie od zastosowanych metod statystycznych i zakresu terapii włączonych do metaanaliz, w porównaniu z CTH terapia EV+P związana była z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz istotnie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i całkowitych odpowiedzi. Ponadto w każdej z metaanaliz terapia EV+P stanowiła najskuteczniejszą interwencję spośród wszystkich uwzględnionych terapii I linii – oceniana terapia wykazywała przewagę zarówno nad CTH, jak

i nad nierefundowanymi w Polsce terapiami, w tym kombinacjami CTH z immunoterapią. We wnioskach autorzy wszystkich opisywanych metaanaliz konsekwentnie wskazują EV+P jako terapię najskuteczniejszą spośród ocenianych schematów leczenia systemowego I linii niere-sekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego. Oceniana terapia wykazywała istotną statystycznie przewagę w ocenie OS, PFS i ORR nie tylko nad standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, ale również nad różnicowanymi kombinacjami immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (anty-PD-1/PD-L1) z chemioterapią, podwójną immunoterapią (anty-PD-1/PD-L1 + anty-CTLA-4) i immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii. Podjęta przez autorów jednego z przeglądów próba skorygowanego porównania EV+P z leczeniem podtrzymującym awelumabem w monoterapii, przy pewnych ograniczeniach metodologicznych, również sugerowała na wyższą skuteczność EV+P. Także w pozostałych odnalezionych przeglądach zawierających dane z badań oceniających EV+P (2 metaanalizy pojedynczych ramion/kohort, 3 metaanalizy bez odrębnej oceny EV+P vs CTH oraz 7 przeglądów bez metaanaliz) wnioski dotyczące terapii EV+P w leczeniu I linii zaawansowanego raka urotelialnego w wymienionych przeglądach były pozytywne, przy czym zwracano uwagę na istotne znaczenie uważnego monitorowania i leczenia objawów toksyczności tego schematu skojarzonego.

Do własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, w którym EV+P bezpośrednio porównano z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią z udziałem pochodnej platyny – *EV-302*, oraz dwie kohorty prospektywnego badania klinicznego bez właściwej grupy kontrolnej – *EV-103*, kohorty *DE/A* i *K*. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających EV+P w analizowanym wskazaniu.

EV+P vs CTH – badanie z randomizacją (EV-302)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, w którym dokonano porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny (EV) w skojarzeniu z pembrolizumabem (terapia skojarzona EV+P) względem standardowej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny (CTH), u chorych na uprzednio nieleczonego, miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego – wielośrodковую, międzynarodową, randomizowaną próbę kliniczną III fazy, bez zaślepienia, z aktywnie leczoną grupą kontrolną: EV-302.

Dane i wyniki do analizy ekstrahowano z publikacji głównej (Powles 2024a) wraz z załącznikiem, końcową wersją protokołu badania i planem analizy statystycznej; doniesień konferencyjnych (Bedke 2024, Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Kikuchi 2024, Powles 2025); opublikowanych dokumentów rejestracyjnych EMA (EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024), publikacji zawierającej dodatkowe analizy wykonane przez FDA (Brave 2024) oraz niepublikowanego dokumentu udostępnionego przez Zleceniodawcę (CEA TR 2025).

Pacjentów włączonych do badania EV-302 (N = 886) przydzielono losowo do dwóch równoległych grup, w których stosowano dożylnie (i.v.) enfortumab wedotyny 1,25 mg/kg m.c. w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg. Enfortumab wedotyny podawano w dniach 1 i 8, a pembrolizumab – w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali jeden z dwóch standardowych schematów chemioterapii I linii (CTH), w zależności od możliwości kwalifikacji pacjenta do leczenia cisplatyną – GemCis (gemcytabina + cisplatyna) lub GemCarbo (gemcytabina

+ karboplatyna). W grupie kontrolnej dozwolone zastosowanie po CTH leczenia podtrzymującego (np. awelumabem), o ile było ono dostępne w danym regionie. W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do progresji, rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (CTH – 6 cykli; pembrolizumab – 35 cykli; EV – nie określono maksymalnej liczby cykli). Cross-over z grupy CTH do grupy EV+P nie było dozwolone. W dniu odcięcia danych do analizy głównej mediana czasu trwania leczenia w grupie EV+P wyniosła 9,4 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 4,1 miesiąca. U 32,2% pacjentów w grupie kontrolnej po CTH zastosowano leczenie podtrzymujące inhibitorem PD-1 lub PD-L1; u 94,4% pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące zastosowano awelumab. Po 0,7% pacjentów w obu grupach otrzymało w drugiej linii EV w monoterapii, natomiast w kolejnych liniach lek ten przyjęło jeszcze 12,2% pacjentów w ramieniu CTH. Wpływ możliwości zastosowania po standardowej chemioterapii I linii awelumabu w leczeniu podtrzymującym lub monoterapii EV w dalszych liniach leczenia na skuteczność EV+P oceniano w zidentyfikowanych analizach podgrup.

W protokole badania EV-302 zdefiniowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena progresji wg BICR). Ocenie poddano także punkty końcowe oparte na ocenie odpowiedzi (w tym ORR i DoR), wyniki zorientowane na pacjenta (dolegliwości bólowe w kwestionariuszu BPI-SF, jakość życia – EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L) oraz bezpieczeństwo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 17,2 miesiąca w analizie głównej (końcowej; data odcięcia: 08.08.2023 r.) oraz 29,1 miesiąca w dodatkowej analizie wykonanej po kolejnym roku trwania badania (data odcięcia: 08.08.2024 r.).

Ryzyko błędu systematycznego (RoB2) było ogółem niskie w ocenie OS, PFS i ORR; średnie w ocenie zdarzeń niepożądanych, a wysokie – w ocenie QoL.

Mediana wieku w badanej próbie wynosiła 69 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (76,7%), pacjenci rasy białej (67,5%) i pochodzący z Europy Zachodniej lub USA (62,8%), chorzy palący tytoń obecnie lub w przeszłości (65,5%) i guzem umiejscowionym pierwotnie w dolnych drogach moczowych (72,7%). Pacjenci włączeni do badania w większości charakteryzowali się dobrym stanem sprawności wg ECOG – 0 (49,4%) lub 1 (47,4%). Zajęcie narządów trzewnych stwierdzano najczęściej w odniesieniu do płuc (36,9%) i wątroby (22,5%); w populacji badania dobrze reprezentowani byli również pacjenci z przerzutami kostnymi (20,7%). Ponadto w populacji badania pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną nieznacznie przeważali nad chorymi, u których wykluczono możliwość zastosowania tego leku (odpowiednio 54,4% i 45,6%). Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza główna

W okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. zmarło 30,1% pacjentów w grupie EV+P i 50,9% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 53% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna

statystycznie: HR = 0,47 (95% CI: 0,38; 0,58), $p < 0,001$. Mediana OS w grupie EV+P wyniosła 31,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 16,1 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na prawie dwukrotne wydłużenie mediany OS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia całkowitego w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 90,2% vs 81,9%; 78,2% vs 61,4% oraz 69,5% vs 44,7%, odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyniku przy odmiennych założeniach analitycznych.

W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać awelumab w leczeniu podtrzymującym po CTH I linii hazard zgonu dla porównania EV+P vs CTH był bardzo zbliżony do uzyskanego w populacji ITT. W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać monoterapię EV, w dalszych liniach leczenia po standardowej CTH I linii, hazard względny zgonu wskazywał na nieco mniejszą redukcję ryzyka w wyniku zastosowania EV+P zamiast CTH, w porównaniu z wynikami analizy w populacji ITT (HR równy, odpowiednio, 0,47 vs 0,642), jednak obserwowana w tej podgrupie redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania EV+P w I linii, o 36% względem CTH, nadal stanowi korzyść istotną statystycznie i klinicznie.

W pozostałych analizowanych podgrupach oszacowanie korzyści z EV+P w stosunku do CTH w postaci poprawy OS było wysoce spójne w analizowanych podgrupach pacjentów – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Zmniejszenie przewagi EV+P nad CTH względem wyniku w populacji ITT wystąpiło tylko w podgrupie pacjentów

leczonych w Ameryce Północnej, jednak kliniczna istotność poprawy OS (redukcja ryzyka zgonu o 29%) została utrzymana także w tej subpopulacji.

Analiza w wydłużonym okresie obserwacji

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, obserwowano utrzymanie się przewagi EV+P nad CTH, w postaci znaczącej klinicznie poprawy OS wykazanej w analizie głównej. Do dnia daty odcięcia danych do analizy do progresji choroby zmarło 45,9% pacjentów w grupie EV+P i 66,9% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 49% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,51 (95% CI: 0,43; 0,61), $p < 0,00001$ – co jest wynikiem porównywalnym do efektu wykazanego w analizie głównej. W wydłużonej obserwacji różnica median OS pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść EV+P, uległa zwiększeniu w stosunku do analizy głównej: mediana OS w grupie EV+P wyniosła 33,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 15,9 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia całkowitego w porównywanym grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 77,7% vs 61,1% po 12 miesiącach oraz 60,1% vs 35,4% po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – widoczne różnice na korzyść EV+P także były w pełni spójne z przewagą tej terapii wykazaną w analizie podstawowej.

Wyniki analiz w podgrupach także były spójne z uzyskanymi w analizie głównej. Dodatkowo stwierdzono, że uzyskanie CR na terapię EV+P skutkuje znaczącą redukcją ryzyka zgonu w stosunku do uzyskania CR w wyniku leczenia CTH (HR = 0,37 [95% CI: 0,17; 0,80]). Szacowane odsetki pacjentów z CR przeżywających 2 lata od

rozpoczęcia leczenia wynosiły 95,4% w grupie EV+P vs 85,8% w grupie CTH.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analiza główna

Do progresji choroby lub zgonu doszło u 50,5% pacjentów w grupie EV+P i 69,1% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 55% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,45 (95% CI: 0,38; 0,54), $p < 0,001$. Mediana PFS w grupie EV+P wyniosła 12,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 6,3 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w porównywanym grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 72,8% vs 60,7%; 50,7% vs 21,6% oraz 43,9% vs 11,7%, odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyniku przy odmiennych założeniach analitycznych.

W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać awelumab w leczeniu podtrzymującym po CTH I linii hazard progresji lub zgonu dla porównania EV+P vs CTH był tożsamy z uzyskanym w populacji ITT. Wynik uzyskany w subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać monoterapię EV, w dalszych liniach leczenia po standardowej CTH I linii, wskazywał na nieco mniejszą redukcję ryzyka zdarzenia PFS w wyniku zastosowania EV+P zamiast CTH, w porównaniu z wynikami analizy w populacji ITT (HR równy, odpowiednio, 0,45 vs 0,537), jednak obserwowana w tej podgrupie redukcja ryzyka progresji lub zgonu w wyniku zastosowania EV+P w I linii, o 46% względem CTH, nadal stanowi korzyść istotną statystycznie i klinicznie. Ponadto w tym

wypadku rodzaj leczenia w kolejnej linii nie powinien mieć wpływu na PFS.

W pozostałych analizowanych podgrupach oszacowanie korzyści z EV+P w stosunku do CTH w postaci poprawy PFS było spójne z wynikiem w populacji ITT – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Mniejszy niż w populacji ITT efekt EV+P zaobserwowano jedynie w przypadku podgrupy chorych z pośrednim stopniem ekspresji nektyny-4 w tkankach guza nowotworowego, była to jednak podgrupa o bardzo małej liczebności (12% włączonych pacjentów), a przewaga EV+P nad CTH oraz kliniczna istotność poprawy PFS została utrzymana także w tej subpopulacji.

Analiza w wydłużonym okresie obserwacji

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, obserwowano utrzymanie się przewagi EV+P nad CTH, w postaci znaczącej klinicznie korzyści w PFS wykazanej w analizie głównej. Do dnia daty odcięcia danych do analizy do progresji choroby lub zgonu doszło u 59,3% pacjentów w grupie EV+P i 71,4% pacjentów w grupie CTH. Podobnie jak w analizie głównej, ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, o 52%: HR = 0,48 (95% CI: 0,41; 0,57), $p < 0,00001$. Mediany PFS w grupach EV+P i CTH nie uległy zmianie w stosunku do wyników analizy podstawowej; wyniosły odpowiednio 12,5 miesiąca vs 6,3 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w porównywanych

grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 51,4% vs 21,7% po 12 miesiącach oraz 37,1% vs 12,6% po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – widoczne różnice na korzyść EV+P także były w pełni spójne z przewagą tej terapii wykazaną w analizie podstawowej.

Wyniki analiz w podgrupach także były spójne z uzyskanymi w analizie głównej. Dodatkowo stwierdzono, że uzyskanie CR na terapię EV+P skutkuje znaczącą redukcją ryzyka progresji lub zgonu w stosunku do uzyskania CR w wyniku leczenia CTH (HR = 0,36 [95% CI: 0,21; 0,61]). Szacowane odsetki pacjentów z CR przeżywających bez progresji choroby 2 lata od rozpoczęcia leczenia wynosiły 78,2% w grupie EV+P vs 53,7% w grupie CTH.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Analiza główna

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 67,7% (95% CI: 63,1%; 72,1%) pacjentów w grupie EV+P i u 44,4% (95% CI: 39,7%; 49,2%) chorych leczonych standardową CTH. W grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną, częściej uzyskiwano odpowiedź całkowitą (29,1% vs 12,5%) i odpowiedź częściową (38,7% vs 32,0%), a z mniejszą częstością niż w grupie CTH najlepszą odpowiedzią na leczenie była stabilizacja choroby (18,8% vs 33,8%) lub progresja choroby (8,7% vs 13,6%). Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 1,52 [95% CI: 1,35; 1,72], NNT = 5 (95% CI: 4; 6); $p < 0,0001$. Pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak

również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w tkance nowotworu. Wielkość efektu była najmniejsza, w porównaniu z całą ocenianą populacją, w podgrupach chorych leczonych w Ameryce Północnej i pacjentów z nieupośledzoną czynnością nerek. Ponadto, w dodatkowej analizie przeprowadzonej przez autorów badania, ekspresja nektyny-4 nie stanowiła biomarkera prognostycznego odpowiedzi na leczenie dla terapii EV+P.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 29,1% pacjentów w grupie EV+P i u 12,5% chorych leczonych standardową CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie było ponaddwukrotnie, istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 2,33 (95% CI: 1,75; 3,11), NNT = 7 (95% CI: 5; 9); $p < 0,0001$. Ocena w podgrupach z podziałem na pacjentów wyjściowo uznanych za kwalifikujących się lub za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną wykazała wynik statystycznie i klinicznie istotny na korzyść EV+P w obu wspomnianych subpopulacjach.

Kontrola choroby (DCR)

Kontrolę choroby, tj. odpowiedź lub stabilizację guza nowotworowego, uzyskano u 86,5% pacjentów leczonych EV+P i u 78,2% chorych poddanych CTH. Różnica w DCR na korzyść EV+P była statystycznie istotna: RR = 1,11 (95% CI: 1,04; 1,18), NNT = 13 (95% CI: 8; 31); $p < 0,0014$.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 33,4% i 60,7% chorych, odpowiednio w grupie EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P nie została

osiągnięta (95% CI: 20,2; NE), natomiast w grupie CTH wyniosła 7,0 (95% CI: 6,2; 10,2) miesięcy. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6, 12 i 18 miesięcy od uzyskania odpowiedzi wyniosły 85,9% vs 60,6%, 67,3% vs 35,2% oraz 59,6% vs 19,3%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Nie oszacowano HR. W podgrupach pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do podania cisplatyny wyniki były spójne z wynikami analizy w całej populacji z odpowiedzią na leczenie – w obu podgrupach odpowiedzi na EV+P były długotrwałe, w związku z czym mediana DoR nie została osiągnięta.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupach EV+P i CTH był zbliżony – mediana TTR w obu grupach wyniosła 2,1 miesiąca. Nie oszacowano HR.

Analiza w wydłużonym okresie obserwacji

Odpowiedź na leczenie (ORR)

W analizie przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku, uzyskano wyniki w pełni spójne z rezultatami głównej analizy badania. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 67,5% (95% CI: 62,9%; 71,9%) pacjentów w grupie EV+P i u 44,2% (95% CI: 39,5%; 49,0%) chorych leczonych standardową CTH. W grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną, częściej uzyskiwano odpowiedź całkowitą (30,4% vs 14,5%) i odpowiedź częściową (37,1% vs 29,7%), a z mniejszą częstością niż w grupie CTH najlepszą odpowiedzią na leczenie była stabilizacja choroby (19,0% vs 33,8%). Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych

EV+P: RR = 1,53 (95% CI: 1,35; 1,73), NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Wyniki uzyskane po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku, były spójne z rezultatami głównej analizy badania. Całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 30,4% pacjentów w grupie EV+P i u 14,5% chorych leczonych standardową CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie było zatem nadal ponaddwukrotnie, istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 2,10 (95% CI: 1,61; 2,74), NNT = 7 (95% CI: 5; 10).

Kontrola choroby (DCR)

W wydłużonym okresie obserwacji kontrolę choroby obserwowano u 86,5% pacjentów leczonych EV+P i u 78,0% chorych poddanych CTH. Różnica w DCR na korzyść EV+P była statystycznie istotna: RR = 1,11 (95% CI: 1,04; 1,18), NNT = 12 (95% CI: 8; 29). Wyniki te były spójne z uzyskanymi w analizie głównej.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, w populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 46,4% i 66,2% chorych, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P wyniosła 23,3 miesiąca, a w grupie CTH – 7,0 miesiące, co oznacza, że przeciętny czas trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią na EV+P było ponad trzykrotnie dłuższy, niż u chorych z odpowiedzią na CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 12 i 24 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 67,5% vs 35,1% oraz 49,4% vs 24,0%,

odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Wyniki te są spójne z rezultatami analizy głównej.

Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR)

W okresie obserwacji o medianie około 2,5 roku, w populacji pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 22,6% i 46,9% chorych, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P nie została osiągnięta (95% CI: NE; NE), natomiast w grupie CTH wyniosła 15,2 (95% CI: 10,3; NE) miesięcy. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 12 i 24 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 84,3% vs 60,6% oraz 74,3% vs 43,2%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH.

Dolegliwości bólowe – ocena w kwestionariuszu BPI-SF

Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP)

Wg oceny w kwestionariuszy BPI-SF do progresji dolegliwości bólowych doszło u 43,3% pacjentów w grupie EV+P oraz u 40,6% chorych w grupie CTH. Mediana TTPP była liczbowo dłuższa u chorych leczonych EV+P, niż w grupie CTH, odpowiednio 14,2 vs 10,0 miesiąca, jednak hazard względny nie był istotny statystycznie: HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,17); p = 0,48374.

Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu

W 26 tygodniu od rozpoczęcia leczenia średnia ocena najgorszego bólu w obu porównywanych grupach wskazywała na redukcję ocenianych dolegliwości, przy czym zmniejszenie najgorszego bólu względem wartości wyjściowej było większe w grupie EV+P, niż w grupie CTH, o odpowiednio -0,61 vs -0,03 punktu. Przedział ufności wokół średniej różnicy w redukcji najgorszego bólu wskazuje na istotną statystycznie przewagę EV+P nad CTH: MD = -0,58 (95% CI: -

1,05; -0,11). Zbliżony wynik odnotowano także w podgrupie pacjentów z wyjściowo odczuwanym bólem silnym lub umiarkowanym.

Jakość życia

Ocena w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

Mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia oceny QoL (TTCD) wg wskaźnika GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 była liczbowo dłuższa w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH; odpowiednio 5,9 vs 3,2 miesiąca. Hazard względny pogorszenia GHS/QoL nie wskazywał jednak na różnice pomiędzy grupami: HR = 0,98 (95% CI: 0,79; 1,2).

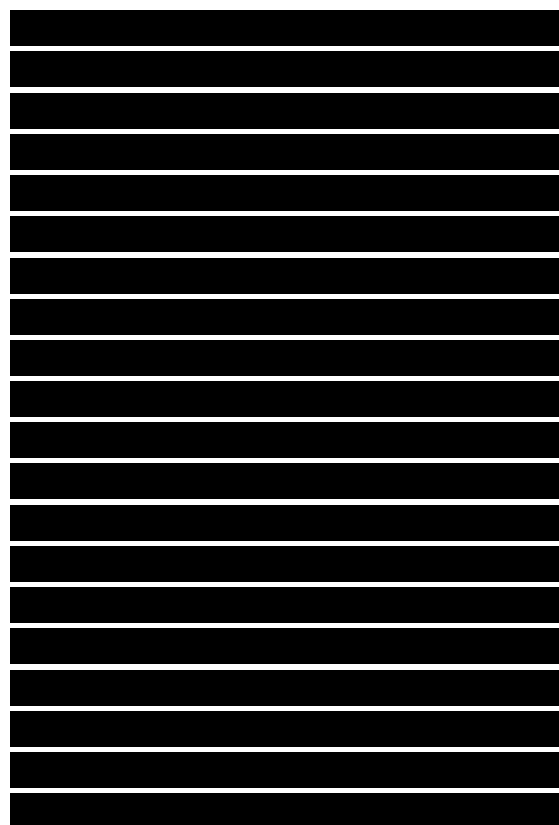
Porównanie średnich zmian wskaźnika GHS/QoL w okresie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia wskazuje natomiast na lepszą jakość życia u pacjentów poddawanych ocenianej terapii skojarzonej EV+P, niż w grupie kontrolnej, wynik istotny statystycznie: MD = 2,5 (95% CI: 0,4; 4,7) pkt. Obserwowana przewaga EV+P nad CTH nie spełnia jednak kryteriów minimalnej różnicy istotnej klinicznie (zmiana/różnica o co najmniej 10 punktów). Zbliżone wyniki uzyskano w podgrupach pacjentów z wyjściowo silnymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami bólowymi oraz w przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną; w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny średnia zmiana GHS/QoL w analizowanym okresie 26 tygodni była zbliżona w porównywanych ramionach badania.

Ponadto, w okresie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia w obu grupach badania EV-302 obserwowano pogorszenie jakości życia pacjentów w większości domen funkcjonalnych (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego), przy czym zmiany te były liczbowo mniejsze u chorych leczonych EV+P w porównaniu z CTH. Istotną statystycznie korzyść z leczenia EV+P, w porównaniu z CTH, w postaci mniejszego

pogorszenia QoL w domenach funkcjonalnych, stwierdzono w odniesieniu do pełnienia ról społecznych (MD = 4,13 [95% CI: 1,47; 6,79]), funkcjonowania fizycznego (MD = 3,62 [95% CI: 1,54; 5,70]) i funkcjonowania poznawczego (MD = 2,15 [95% CI: 0,10; 4,20]); różnica w funkcjonowaniu społecznym nieistotna statystycznie (MD = 2,57 [95% CI: -0,07; 5,22]). W domenie funkcjonowania emocjonalnego odnotowano poprawę w obu grupach badania, liczbowo większą w grupie EV+P względem CTH (MD = 1,89 [95% CI: -0,19; 3,97]); różnica nieistotna statystycznie. Żadna z opisanych różnic nie spełnia kryterium istotności klinicznej.

Ocena w kwestionariuszu EQ-5D-5L

Średnia punktacja VAS, jak i wartość indeksu użyteczności pozostawały stabilne, przy niewielkich zmianach lub braku zmian względem wartości wyjściowych w okresie trwania badania (ocena EMA – brak opublikowanych danych liczbowych).



Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

TEAEs wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem

W okresie leczenia i do miesiąca od ostatniej dawki leków podawanych w badaniu zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną, bardzo wysoką częstością w obu grupach badania; odpowiednio 99,8% vs 98,6% w grupach EV+P vs CTH. TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia obserwowano z nieznacznie mniejszą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, różnica istotna statystycznie: 73,0% vs 78,8%; RR = 0,93 (95% CI: 0,86; 1,00), NNT = 18 (95% CI: 9; 740). Ryzyko ciężkich TEAEs było istotnie statystycznie zwiększone u pacjentów leczonych EV+P, w porównaniu z CTH: 50% vs 39,0%; RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23). Nie odnotowano natomiast, pomiędzy porównywanymi grupami, znaczącej różnicy ryzyka TEAEs prowadzących do zgonu: 4,3% vs 3,2%; RR = 1,34 (95% CI: 0,68; 2,63). W grupie leczonej EV+P istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano TEAEs prowadzące do przerwania leczenia (39,8% vs 21,5%; RR = 1,85 [95% CI: 1,50; 2,29]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) lub przerw w podawaniu leku (78,9% vs 64,4%; RR = 1,22 [95% CI: 1,12; 1,33]; NNH = 7 [95% CI: 5; 12]); przy zbliżonej w obu grupach częstości TEAEs prowadzących do redukcji dawki (41,8% vs 40,9%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były częste w obu grupach badania, odpowiednio 97,0% i 95,6% w grupach EV+P i CTH. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały z istotnie

statystycznie mniejszą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z CTH: 55,9% vs 69,5%; RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 6; 14). Leczenie EV+P związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiego TRAE, w porównaniu z ryzykiem w grupie CTH: 27,7% vs 19,6%; RR = 1,41 (95% CI: 1,11; 1,80), NNH = 13 (95% CI: 8; 41). Nie stwierdzono natomiast związanego z EV+P wzrostu ryzyka TRAEs prowadzących do zgonu, których częstość była taka sama w obu porównywanych grupach: 0,9% vs 0,9% (po 4 wystąpienia w każdej z grup). Istotnie częściej u pacjentów leczonych EV+P obserwowano TRAEs prowadzące do przerwania leczenia (35,0% vs 18,5%; RR = 1,89 [95% CI: 1,50; 2,40], NNH = 7 [95% CI: 5; 10]) lub do przerw w podawaniu leków (68,0% vs 52,9%; RR = 1,28 [95% CI: 1,15; 1,43], NNH = 7 [95% CI: 5; 12]); przy zbliżonej w obu grupach częstości TRAEs prowadzących do redukcji dawki (40,7% vs 37,9%).

TEAEs odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej zgłaszano TEAEs z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (83,2%), żołądka i jelit (75,0%) oraz układu nerwowego (74,8%), a najczęściej występującymi TEAE były obwodowa neuropatia czuciowa (52,0%), świąd (41,4%) i biegunka (37,7%).

Spośród TEAEs odnotowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P większość odnotowanych grup MedDRA SOC wystąpiła istotnie częściej u pacjentów leczonych EV+P niż w grupie kontrolnej. Największe bezwzględne różnice na niekorzyść EV+P względem CTH wystąpiły w przypadku zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (83,2% vs 25,9%; RR = 3,22 [95% CI: 2,73; 3,79]; NNH = 2 [95% CI: 2; 2]), zaburzeń układu nerwowego (74,8% vs 33,3%; RR = 2,25 [95% CI: 1,95; 2,60], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]) oraz zaburzeń oka

(34,5% vs 6,0%; RR = 5,75 [95% CI: 3,88; 8,53], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]). Największe bezwzględne zwiększenie ryzyka poszczególnych TEAEs w grupie EV+P vs CTH odnotowano w odniesieniu do obwodowej neuropatii czuciowej (52,0% vs 10,2%; RR = 5,12 [95% CI: 3,82; 6,87], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]), świądu (41,4% vs 6,7%; RR = 0,35 [95% CI: 0,29; 0,40], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), wysypki plamisto-grudkowej (33,2% vs 3,5%; RR = 9,58 [95% CI: 5,73; 16,02], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]) i łysienia (34,5% vs 7,9%; RR = 4,40 [95% CI: 3,11; 6,23], NNH = 4 [95% CI: 4; 5]).

Odnotowano również TEAEs, które jednocześnie występowały u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH: zaburzenia krwi i układu chłonnego – ogółem (35,7% vs 78,5%; RR = 0,45 [95% CI: 0,40; 0,52], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]) oraz niedokrwistość (24,5% vs 61,7%; RR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,48], NNT = 3 [95% CI: 3; 4]), neutropenia (9,8% vs 41,8%; RR = 0,23 [95% CI: 0,17; 0,32], NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), nudności (26,4% vs 41,1%; RR = 0,64 [95% CI: 0,53; 0,78], NNT = 7 [95% CI: 5; 12]) i zaparcia (26,4% vs 33,9%; RR = 0,78 [95% CI: 0,63; 0,95], NNT = 14 [95% CI: 8; 66]).

TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowane u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P (analiza główna)

Ogółem TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie EV+P były obserwowane z mniejszą częstością, niż w grupie kontrolnej: 70,9% vs 78,1%; RR = 0,91 [95% CI: 0,84; 0,98], NNT = 14 [95% CI: 8; 73].

U pacjentów leczonych EV+P w 3 lub 4 stopniu nasilenia najczęściej zgłaszano TEAEs z grupy zaburzeń metabolizmu i odżywiania (19,5%), skóry i tkanki podskórnej (17,7%) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (16,8%), a najczęściej występującymi, poważnymi TEAE były wysypka

plamisto-grudkowa (8,2%), hiperglikemia (7,3%) i niedokrwistość (7,0%).

Spośród poważnych (stopień 3 lub 4) TEAEs odnotowanych u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie nowej terapii w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (17,7% vs 0,5%; RR = 38,38 [95% CI: 9,49; 155,21], NNH = 6 [95% CI: 5; 8]), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (19,5% vs 10,6%; RR = 1,84 [95% CI: 1,32; 2,57], NNH = 12 [95% CI: 8; 24]) oraz wysypkę plamisto-grudkową (8,2% vs 0,0%; RR = 71,84 [95% CI: 4,42; 1166,82], 13 [95% CI: 10; 18]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w odniesieniu do zaburzeń żołądka i jelit (12,5% vs 7,6%; RR = 1,64 [95% CI: 1,09; 2,47], NNH = 21 [95% CI: 12; 111]), biegunki (4,5% vs 1,4%; RR = 3,28 [95% CI: 1,33; 8,09], NNH = 32 [95% CI: 19; 109]), zwiększonej aktywności lipazy (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]), spadku masy ciała (3,6% vs 0,2%; RR = 15,75 [95% CI: 2,10; 118,21], NNH = 30 [95% CI: 20; 63]), hiperglikemii (7,3% vs 0,7%; RR = 10,50 [95% CI: 3,24; 34,02], NNH = 16 [95% CI: 11; 25]), zaburzeń układu nerwowego (9,3% vs 1,8%; RR = 5,04 [95% CI: 2,39; 10,63], NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), obwodowej neuropatii czuciowej (3,9% vs 0,0%; RR = 34,44 [95% CI: 2,08; 570,98], NNH = 26 [95% CI: 18; 50]) i ostrego uszkodzenia nerek (5,0% vs 2,3%; RR = 2,17 [95% CI: 1,04; 4,52], NNH = 38 [95% CI: 20; 475]).

Odnotowano również TEAEs, które jednocześnie występowały w 3 lub 4 stopniu nasilenia u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH – były to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (13,6% vs 56,6%; RR = 0,24 [95% CI: 0,19; 0,31], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]),

niedokrwistość (7,0% vs 34,2%; RR = 0,21 [95% CI: 0,14; 0,30], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]) i neutropenia (5,0% vs 30,0%; RR = 0,17 [95% CI: 0,11; 0,26], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ciężkie TEAEs odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P

Ogółem SAEs, bez względu na związek z leczeniem, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 50,0% vs 39,0%; RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej zgłaszano SAEs z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych (15,9%), zaburzeń żołądka i jelit (10,7%) oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych (8,9%). Najczęściej występującymi SAEs były ostre uszkodzenie nerek (5,2%), zakażenie dróg moczowych (3,6%) i biegunka (3,2%).

Spośród ciężkich TEAEs odnotowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowywano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia żołądka i jelit (10,7% vs 3,9%; RR = 2,72 [95% CI: 1,59; 4,66], NNH = 15 [95% CI: 10; 30]), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (5,9% vs 0,2%; RR = 25,59 [95% CI: 3,49; 187,72], NNH = 18 [95% CI: 13; 30]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8,6% vs 3,5%; RR = 2,49 [95% CI: 1,39; 4,46], NNH = 20 [95% CI: 13; 50]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w odniesieniu do biegunki (3,2% vs 0,5%; RR = 6,89 [95% CI: 1,57; 30,13], NNH = 37 [95% CI: 23; 105]), ostrego uszkodzenia nerek (5,2% vs 2,5%; RR = 2,06 [95% CI: 1,02; 4,17], NNH =

38 [95% CI: 20; 752]) i zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]).

Obserwowano również SAEs, które jednocześnie występowały u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH – były to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (2,5% vs 9,7%; RR = 0,26 [95% CI: 0,13; 0,49], NNT = 14 [95% CI: 10; 25]), niedokrwistość (0,7% vs 3,9%; RR = 0,17 [95% CI: 0,05; 0,59], NNT = 31 [95% CI: 20; 80]) oraz zakażenie dróg moczowych (3,6% vs 7,2%; RR = 0,51 [95% CI: 0,28; 0,91], NNT = 29 [95% CI: 16; 189]).

TEAEs prowadzące do przerwania leczenia odnotowane u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P

Ogółem TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 39,8% vs 21,5%; RR = 1,85 (95% CI: 1,50; 2,29), NNH = 6 (95% CI: 5; 9).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej do przerwania leczenia prowadziły TEAEs z grup zaburzeń układu nerwowego (16,1%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6,8%) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5,0%). Najczęściej jako TEAE stanowiące przyczynę przerwania leczenia zgłaszano obwodową neuropatię czuciową (11,1%), zapalenie płuc (2,0%) i wysypkę plamisto-grudkową (1,6%).

Spośród TEAEs prowadzących do przerwania leczenia u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowywano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia układu nerwowego (16,1% vs 0,5%; RR = 34,94 [95% CI: 8,62; 141,53], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), obwodową neuropatię czuciową (11,1%

vs 0,2%, RR = 48,22 [95% CI: 6,69; 347,65], NNH = 10 [95% CI: 8; 13]) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (6,8% vs 0,2%, RR = 29,52 [95% CI: 4,04; 215,53], NNH = 16 [95% CI: 12; 24]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w ryzyku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5,0% vs 0,5%; RR = 10,83 [95% CI: 2,56; 45,75], NNH = 23 [95% CI: 15; 42]) i zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

TRAEs najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu

Ogółem TRAEs, bez względu na stopień nasilenia, występowały ze zbliżoną częstością w grupach EV+P i CTH (97,0% vs 95,6%). W grupie EV+P najczęściej obserwowanymi TRAEs były obwodowa neuropatia czuciowa (50,0%), świąd (39,8%) i łysienie (33,2%). W związku ze standardową CTH najczęściej występowały niedokrwistość (56,6%), neutropenia (41,6%) i nudności (38,8%). U pacjentów leczonych EV+P istotnie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano związaną z leczeniem obwodową neuropatię czuciową (50,0% vs 9,9%; RR = 5,03 [95% CI: 3,73; 6,79], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]), świąd (39,8% vs 4,8%; RR = 8,20 [95% CI: 5,32; 12,64], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), łysienie (33,2% vs 7,9%; RR = 4,23 [95% CI: 2,98; 5,99], NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), wysypkę plamisto-grudkową (32,7% vs 3,2%; RR = 10,12 [95% CI: 5,94; 17,24], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), biegunkę (27,5% vs 11,1%; RR = 2,48 [95% CI: 1,83; 3,37], NNH = 7 [95% CI: 5; 9]) i hiperglikemię (10,9% vs 0,7%; RR = 15,75 [95% CI: 4,94; 50,17], NNH = 10 [95% CI: 8; 14]). Z kolei ryzyko następujących TRAEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EV+P w porównaniu z CTH: zmęczenie (29,3%

vs 36,0%; RR = 0,81 [95% CI: 0,67; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 200]), nudności (20,2% vs 38,8%; RR = 0,52 [95% CI: 0,42; 0,65], NNT = 6 [95% CI: 5; 8]), niedokrwistość (13,9% vs 56,6%; RR = 0,25 [95% CI: 0,19; 0,31], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]), neutropenia (9,1% vs 41,6%; RR = 0,22 [95% CI: 0,16; 0,30], NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), zmniejszona liczba neutrofilów (3,6% vs 12,5%; RR = 0,29 [95% CI: 0,17; 0,50], NNT = 12 [95% CI: 9; 19]), małopłytkowość (3,4% vs 34,2%; RR = 0,10 [95% CI: 0,06; 0,17]; NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), zmniejszona liczba płytek (0,7% vs 14,5%; RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,15]; NNT = 8 [95% CI: 6; 10]).

Ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia ogółem było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (55,9% vs 69,5%; RR = 0,80 [95% CI: 0,72; 0,89], NNT = 8 [95% CI: 6; 14]). W grupie EV+P najczęściej obserwowanymi, poważnymi TRAEs były wysypka plamisto-grudkowa (7,7%), hiperglikemia (5,0%) i neutropenia (4,8%); w grupie CTH najczęściej zgłaszano niedokrwistość (31,4%), neutropenię (30,0%) i małopłytkowość (19,4%). U pacjentów leczonych EV+P istotnie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano związaną z leczeniem, poważną obwodową neuropatię czuciową (3,6% vs 0,0%; RR = 32,48 [95% CI: 1,95; 539,63], NNH = 28 [95% CI: 19; 55]), wysypkę plamisto-grudkową (7,7% vs 0,0%; RR = 67,90 [95% CI: 4,18; 1104,09], NNH = 13 [95% CI: 10; 20]), biegunkę (3,6% vs 0,7%; RR = 5,25 [95% CI: 1,54; 17,88], NNH = 34 [95% CI: 21; 98]) oraz hiperglikemię (5,0% vs 0,0%; RR = 44,29 [95% CI: 2,69; 727,75], NNH = 20 [95% CI: 15; 35]). Istotnie rzadziej u chorych leczonych EV+P niż w grupie CTH stwierdzano natomiast poważną, związaną z leczeniem niedokrwistość (3,4% vs 31,4%; RR = 0,11 [95% CI: 0,06; 0,18], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]), neutropenię (4,8% vs 30,0%; RR = 0,16 [95% CI: 0,10; 0,25], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]), zmniejszoną liczbę neutrofilów (2,5% vs

9,0%; RR = 0,28 [95% CI: 0,14; 0,53], NNT = 16 [95% CI: 11; 30]), małopłytkowość (0,5% vs 19,4%; RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,09], NNT = 6 [95% CI: 5; 7]) oraz zmniejszoną liczbę płytek (0,0% vs 6,5%; RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,28], NNT = 16 [95% CI: 12; 25]).

Podobnie jak w analizie głównej, w wydłużonym okresie obserwacji (mediana ok. 2,5 roku) ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia ogółem było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (57,3% vs 69,5%; RR = 0,82 [95% CI: 0,74; 0,91], NNT = 9 [95% CI: 6; 17]). Profil TRAEs najczęściej występujących u chorych leczonych EV+P pozostał spójny z zaobserwowanym w ramach analizy głównej, w zakresie częstości występowania, jak i stopnia nasilenia poszczególnych zdarzeń. Jak podają autorzy badania, w wydłużonej obserwacji nie wystąpiły nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa terapii EV+P.

Ciężkie TRAEs

Zgodnie z oceną EMA (przeprowadzoną na podstawie danych z analizy głównej), w grupie EV+P badania EV-302 nie stwierdzono żadnych ciężkich TRAEs (SAEs związanych z leczeniem) występujących u $\geq 3\%$ pacjentów (według MedDRA PT). W grupie poddawanej CTH ciężkimi TRAEs obserwowanymi u $\geq 3\%$ pacjentów (według MedDRA PT) były niedokrwistość (3,7%) i małopłytkowość (3,0%). Nie odnotowano żadnych ciężkich TRAEs, które występowałyby o $>5\%$ częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną. W okresie obserwacji o medianie ok. 2,5 roku w badaniu EV-302 odnotowano odpowiednio 5 (1,1%) i 4 (0,9%) zgony związane z leczeniem, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

TRAEs prowadzące do przerwania leczenia

Ogółem TRAEs prowadzące do przerwania leczenia, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 35,0% vs 18,5%; RR = 1,89 (95% CI: 1,50; 2,40), NNH = 7 (95% CI: 5; 10).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej do przerwania leczenia prowadziły TRAEs z grup zaburzeń układu nerwowego (15,0%), skóry i tkanki podskórnej (6,8%) oraz układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4,5%). Najczęściej jako TRAE stanowiące przyczynę przerwania leczenia w grupie EV+P zgłaszano obwodową neuropatię czuciową (10,7%), a w grupie CTH – niedokrwistość (2,8%).

Istotnie statystycznie zwiększone ryzyko przerwania leczenia z powodu AE związanego z leczeniem w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, odnotowano w przypadku zaburzeń układu nerwowego (15,0% vs 0,2%; RR = 64,95 [95% CI: 9,06; 465,87], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), obwodowej neuropatii czuciowej (10,7% vs 0,2%; RR = 46,25 [95% CI: 6,41; 333,74], NNH = 10 [95% CI: 8; 14]), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4,5% vs 0,0%; RR = 40,35 [95% CI: 2,45; 665,04], NNH = 22 [95% CI: 16; 40]), zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6,8% vs 0,2%; RR = 29,52 [95% CI: 4,04; 215,53], NNH = 16 [95% CI: 12; 24]).

Istotnie rzadziej w grupie EV+P względem CTH leczenie było przerywane z powodu związanej z leczeniem niedokrwistości (0,2% vs 2,8%; RR = 0,08 [95% CI: 0,01; 0,63], NNT = 40 [95% CI: 25; 107]).

Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs)

AESIs zdefiniowane dla enfortumabu wedotyny

Spośród AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV w dowolnym stopniu nasilenia najczęściej w grupie EV+P odnotowywano reakcje skórne (66,8%), neuropatię obwodową (63,2%) oraz obwodową neuropatię czuciową (59,1%). Większość AESIs o znanym związku z EV wystąpiło istotnie statystycznie częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: reakcje skórne (66,8% vs 13,9%; RR = 4,82 [95% CI: 3,78; 6,15], NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), neuropatia obwodowa (63,2% vs 12,2%; RR = 5,16 [95% CI: 3,97; 6,71], NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), obwodowa neuropatia czuciowa (59,1% vs 11,8%; RR = 5,02 [95% CI: 3,83; 6,57], NNH = 3 [95% CI: 2; 3]), obwodowa neuropatia ruchowa (10,0% vs 1,2%; RR = 8,66 [95% CI: 3,47; 21,63], NNH = 12 [95% CI: 9; 18]), zaburzenia oka (21,4% vs 2,8%; RR = 7,71 [95% CI: 4,29; 13,85], NNH = 6 [95% CI: 5; 7]), suchość oka (18,6% vs 1,8%; RR = 10,09 [95% CI: 4,94; 20,59], NNH = 6 [95% CI: 5; 8]) i hiperglikemia (13,0% vs 0,7%; RR = 18,70 [95% CI: 5,90; 59,25], NNH = 9 [95% CI: 7; 12]). Zbliżona w obu grupach była natomiast częstość reakcji związanych z wlewem.

Spośród AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV obserwowanych w 3–5 stopniu nasilenia najczęściej w grupie EV+P odnotowywano reakcje skórne (15,5%), neuropatię obwodową 30 (6,8%) i hiperglikemię (6,1%). Większość poważnych AESIs o znanym związku z EV występowało istotnie statystycznie częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: reakcje skórne (15,5% vs 0,2%; RR = 66,92 [95% CI: 9,33; 479,78], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), neuropatia obwodowa (6,8% vs 0,0%; RR = 60,03 [95% CI: 3,68; 978,64], NNH = 15 [95% CI: 11; 23]), obwodowa neuropatia czuciowa (4,3% vs 0,0%; RR = 38,38 [95% CI: 2,32; 633,68], NNH = 24 [95%

CI: 16; 43]), obwodowa neuropatia ruchowa (2,7% vs 0,0%; RR = 24,60 [95% CI: 1,46; 414,25], NNH = 37 [95% CI: 24; 88]), hiperglikemia (6,1% vs 0,0%; RR = 54,13 [95% CI: 3,31; 884,55], NNH = 17 [95% CI: 12; 26]). W żadnej z grup badania nie odnotowano wystąpienia w 3–5 stopniu nasilenia związanych z leczeniem EV zaburzeń oka, suchości oka ani reakcji związanych z wlewem.

Większość z odnotowanych AESIs było możliwych do opanowania poprzez modyfikację dawkowania.

W okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil AESIs związanych z leczeniem EV pozostał spójny z wynikami analizy głównej.

AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu

Najczęściej występujące AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu były jednocześnie istotnie statystycznie częściej obserwowane w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH – były to: poważne reakcje skórne (17,1% vs 0,5%; RR = 36,90 [95% CI: 9,12; 149,35], NNH = 7 [95% CI: 5; 8]), niedoczynność tarczycy (10,7% vs 0,7%, RR = 15,42 [95% CI: 4,84; 49,16], NNH = 11 [95% CI: 8; 15]), zapalenie płuc (9,5% vs 0,2%; RR = 41,33 [95% CI: 5,71; 298,97], NNH = 11 [95% CI: 9; 16]), nadczynność tarczycy (4,5% vs 0,5%; RR = 9,84 [95% CI: 2,31; 41,85], NNH = 25 [95% CI: 17; 50]), zapalenie wątroby (3,2% vs 0,5%; RR = 6,89 [95% CI: 1,57; 30,13], NNH = 37 [95% CI: 23; 105]) i zapalenie jelita grubego (2,7% vs 0,0%; RR = 24,60 [95% CI: 1,46; 414,25], NNH = 37 [95% CI: 24; 88]).

Także najczęściej występujące AESIs w stopniu 3–5 predefiniowane dla pembrolizumabu były jednocześnie istotnie statystycznie częściej obserwowane w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH – były to: poważne reakcje skórne (11,8% vs 0,0%; RR = 103,33 [95% CI: 6,40;

1668,67], NNH = 9 [95% CI: 7; 12]) i zapalenie płuc (3,6% vs 0,2%; RR = 15,75 [95% CI: 2,10; 118,21], NNH = 30 [95% CI: 20; 63]).

Większość z odnotowanych AESIs było możliwych do opanowania poprzez modyfikację dawkowania.

W okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil AESIs zdefiniowanych dla pembrolizumabu pozostał spójny z wynikami analizy głównej.

Bezpieczeństwo w podgrupach pacjentów kwalifikujących lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

Profil zdarzeń niepożądanych, będących przedmiotem specjalnego monitorowania, predefiniowanych w protokole badania odrębnie dla EV i pembrolizumabu na podstawie wcześniejszych badań i doświadczenia klinicznego, w analizie uwzględniającej wyjściowy status pacjentów pod względem możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną, był generalnie spójny z oceną ryzyka TRAEs i AESIs w ogólnej populacji oceny bezpieczeństwa. W obu podgrupach TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w obu podgrupach występowały nieco częściej u chorych leczonych CTH. W obu podgrupach najczęściej notowanymi AESIs związanymi z leczeniem EV były reakcje skórne, hiperglikemia i neuropatia obwodowa, a najczęściej notowanymi AESIs predefiniowanymi dla pembrolizumabu – poważne reakcje skórne i zapalenie płuc.

Immunogenność

Wyjściowo w grupie EV+P nie wykryto obecności ADA u 358/377 ocenianych chorych. Po rozpoczęciu leczenia 96,9% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3,1% odnotowano, po rozpoczęciu leczenia, obecność badanych przeciwciał. U pozostałych 19/377 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik

oznaczenia ADA był dodatni. U większości, 57,9%, z nich nie wykryto przeciwciał w próbkach pobieranych po rozpoczęciu leczenia. Badane przeciwciała utrzymywały się w surowicy 42,1% chorych w tej podgrupie. U żadnego z pacjentów dodatnie miano przeciwciał nie było obserwowane w badaniu po wzmocnieniu podaniem leku.

EV+P – badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej (EV-103: kohorty DE/A i K)

Badanie EV-103 to wieloośrodkowe, wielokohortowe badanie kliniczne Ib/II fazy, oceniające bezpieczeństwo i aktywność przeciwnowotworową enfortumabu wedotyny stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych na Ia/mUC. Badanie obejmowało wiele kohort uwzględnionych w następujących fazach: eskalacja dawki, rozszerzenie dawki i badanie z randomizacją. Do niniejszej analizy klinicznej włączono dwie odrębne kohorty oceniane w ramach EV-103, zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego: kohorty DE/A i K. Obie wymienione kohorty to eksperymentalne próby kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EV+P w leczeniu chorych na uprzednio nieleczonych Ia/mUC, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie. Kohorta DE/A obejmowała chorych zakwalifikowanych do kohorty A (część fazy rozszerzania dawki) oraz wybranych pacjentów z kohorty ocenianej w ramach fazy eskalacji dawki (DE, *dose escalation*), analizę przeprowadzono w schemacie jednoramiennym. Kohorta K to próba z randomizacją, w ramach której włączanych pacjentów losowo przypisywano do jednej z grup leczonych: EV z pembrolizumabem vs EV w monoterapii. Jednak, EV w monoterapii nie jest właściwym komparatorem w niniejszej analizie klinicznej, w związku z czym nie ekstrahowano danych dla tej grupy chorych i na potrzeby

analizy własnej grupę pacjentów leczonych EV+P w kohorcie K traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej.

W obu analizowanych kohortach ocenianą interwencję stanowiło leczenie skojarzone enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem (EV+P). EV w dawce równej 1,25 mg/kg (maksymalna dawka całkowita: 125 mg) podawano dożylnie w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, a pembrolizumab w stałej dawce 200 mg stosowano dożylnie w1 dniu każdego cyklu. Zaplanowane leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby (dopuszczano pewne wyjątki), nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciężkiej, zakończenia badania przez sponsora lub otrzymania maksymalnej dopuszczalnej liczby cykli leczenia pembrolizumabem.

Zarówno kohorta DE/A, jak i kohorta K to próby wieloośrodkowe, które na potrzeby analizy własnej traktowano jako otwarte, eksperymentalne próby kliniczne, bez właściwych grup kontrolnych – podtyp II D w klasyfikacji AOTMiT. Są to próby kliniczne wysokiej jakości, ocenione na 7/8 punktów w skali NICE.

W analizie wykorzystano następujące źródła danych dla kohorty DE/A: publikację główną *Hojmes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a* (+poster *Friedlander 2021b*), *Gupta 2023* i *Rosenberg 2024a* (+poster *Rosenberg 2024b*) oraz dokumenty *EPAR Keytruda 2024* i *EPAR Padcev 2024*. Dla kohorty K informacje zaczerpnięto z publikacji głównej *O'Donnell 2023a* oraz z następujących źródeł: publikacja *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a* (+ prezentacja *Friedlander 2023b*), dokumenty *EPAR Keytruda 2024* i *EPAR Padcev 2024*. Dla obu kohort informacje dot. metodyki pochodziły ze wspólnego protokołu

(dla badania EV-103), stanowiącego załącznik do publikacji O'Donnell 2023a.

Liczebność analizowanych grup, obejmujących pacjentów leczonych EV+P wyniosła 45 chorych w kohorcie DE/A oraz 76 chorych w kohorcie K. W analizowanych kohortach mężczyźni stanowili kolejno 80,0% oraz 71,1% chorych, a mediana wieku leczonych pacjentów była równa odpowiednio 69 oraz 71 lat. W obu kohortach, w większości przypadków guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu moczowym (DE/A: 66,7%, K: 60,5%), u prawie połowy pacjentów obecny był rak urotelialny z komponentą innych podtypów histologicznych (DE/A: 48,9%, K: 47,4%), a przerzuty do narządów wewnętrznych były obecne u większości chorych (DE/A: 84,4%, K: 84,2%). Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, wszyscy pacjenci zostali uznani przez badacza za osoby niekwalifikujące się do terapii opartej na cisplatynie.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie

W analizie ORR w ocenie BICR, przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla kohorty DE/A, odsetek pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiła potwierdzona odpowiedź na leczenie był równy 73,3% (CR: 15,6%, PR: u 57,8%). Kontrolę choroby uzyskano u 84,4% chorych. W analizowanej kohorcie, wśród 33 pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie EV+P, mediana DoR wyniosła 22,1 miesiąca, a prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej rok oszacowano na 63,9% i przez co najmniej 2, 3, 4 lub 5 lat – na 47,0%. W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty K, odsetek pacjentów z ORR był równy 64,5% (CR: 10,5%, PR: 53,9%). Wśród 49 chorych, u których wystąpiła ORR, mediana TTR była równa 2,07 miesiąca, a mediana DoR nie została osiągnięta. U 65,6% chorych

odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez $\geq$ 12 miesięcy.

Dla kohorty DE/A, wyniki analizy ORR w ocenie badacza, były dostępne dla mediany obserwacji równej 24,9 miesiąca. odsetek pacjentów z ORR był równy 73,3% (CR: 15,6%, PR: 57,8%), a kontrolę choroby uzyskano u 93,3% chorych leczonych EV+P. W analizowanej kohorcie, wśród chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie, mediana TTR była równa 2,1 miesiąca, a mediana DoR – 25,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 63,6%, a przez co najmniej 24 miesiące – na 50,3%. Z kolei, w kohorcie K (analiza pierwotna, mediana obserwacji: 14,8 mies.), ORR odnotowano u 61,8% chorych, w tym CR – u 11,8%, a PR – u 50,0% pacjentów. Kontrolę choroby uzyskano u 86,8% pacjentów leczonych EV+P. Uzyskane wyniki były spójne z podstawową wersją analizy ORR, prowadzonej według oceny BICR, stopień zgodności wyniósł 86,7%.

Przeżycie wolne od progresji choroby

W kohorcie DE/A, do DCO 13.10.2020, wśród chorych leczonych EV+P odnotowano 23 zdarzenia PFS. Mediana PFS (w ocenie badacza) wyniosła 12,3 miesiąca, 12-miesięczne PFS oszacowano na 52,1%, a 24-miesięczne PFS – na 45,5%. W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji (DCO 20.11.2023), mediana PFS (ocena BICR) wyniosła 12,7 miesiąca, a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. progresji choroby lub zgonu) po roku oszacowano na 55,0%, po 2 latach – na 41,1%, a po 3, 4 i 5 latach – na 38,2%. W kohorcie K, w analizie pierwotnej, do DCO 10.06.2022), wśród chorych leczonych EV+P wystąpiło 31 zdarzeń progresji lub zgonu, mediana PFS nie została osiągnięta, 6-miesięczne PFS oszacowano na 73,8%, a 12-miesięczne PFS – na 55,1%. W analizie uaktualnionej,

uwzględniającej dodatkowe 3 miesiące obserwacji odnotowano bardzo zbliżone wyniki.

Przeżycie całkowite

W kohorcie DE/A, w najbardziej aktualnej analizie (mediana obserwacji równa 62,1 mies.) zaobserwowano następujące wyniki: zdarzenie (zgon) wystąpiło u 25 pacjentów leczonych EV+P, a mediana OS była równa 26,1 miesiąca. Prawdopodobieństwa przeżycia co najmniej roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia EV+P oszacowane na odpowiednio: 83,4% oraz 56,4%, 49,1%, 44,1% i 41,5%. W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji dla kohorty K (mediana obserwacji: 17,6 mies.) odnotowano 23 zgony wśród pacjentów leczonych EV+P. Mediana OS nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwa przeżycia przez co najmniej 6 i 12 miesięcy oszacowano kolejno na 88,2% oraz 81,5%.

Jakość życia

Informacje dotyczące jakości życia pacjentów leczonych EV+P dostępne były jedynie dla kohorty K (dane dla DCO 10.06.2022, zaczerpnięte z publikacji *Milowsky 2024*). Analizę PROs prowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy w momencie oceny wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie z zadanych kwestionariuszy (N = 65).

Ocena w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30:

- GHS/QoL utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie przez większość analizowanego okresu obserwacji – obserwowane wahania nie przekroczyły granicy istotności klinicznej (średnia zmiana po 24 tyg.: 1,59 pkt. [SE: 2,84]). Zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania emocjonalnego chorych (średnia zmiana po

24 tyg.: 10,20 pkt. [SE: 2,43]). W odniesieniu do pozostałych domen funkcjonalnych, odnotowano pewne zmiany w zakresie funkcjonowania chorych podczas leczenia EV+P jednak nie były one istotne klinicznie.

- Po rozpoczęciu leczenia EV+P zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie dolegliwości bólowych (średnia zmiana po 24 tyg.: –14,99 pkt. [SE: 3,56]) i zaburzeń snu (średnia zmiana po 24 tyg.: –15,22 pkt. [SE: 3,92]). Ponadto, podczas leczenia EV+P zaobserwowano poprawę w odniesieniu do występowania zaparć, jednak wspomniana zmiana nie osiągnęła istotności klinicznej (średnia zmiana po 24 tyg.: –8,01 [SE: 3,54]). Po około 3 tygodniach zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w zakresie występowania biegunki (średnia zmiana: 12,57 pkt. [SE: 2,73]), z następującym powrotem do stanu zbliżonego do wyjściowego. Dla pozostałych domen dotyczących występowania objawów, występowały pewne zmiany występujące w trakcie leczenia EV+P, jednak obserwowane wahania nie osiągnęły istotności klinicznej.
- W analizowanej kohorcie, stabilną poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia odnotowano u 44,2% chorych, wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 13,4 miesiąca. Ponadto, u 76,7% pacjentów zaobserwowano utrzymujące się zmniejszenie dolegliwości bólowych, mediana czasu do uzyskania stabilnej poprawy wyniosła 1,2 miesiąca. U prawie połowy analizowanych pacjentów uzyskano stabilną poprawę w zakresie zmęczenia i funkcjonowania

fizycznego, a u ponad 60% chorych – utrzymującą się poprawę w funkcjonowaniu emocjonalnym i pełnieniu ról społecznych, mediany czasu do zdarzenia dla wymienionych aspektów jakości życia to kolejno: 10,3 mies., mediany nie osiągnięto, 4,2 mies. i 1,6 mies.

Ocena w kwestionariuszu BPI-SF:

- Wyjściowo, wśród 62 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz BPI-SF, 28 pacjentów (45,2%) jako najgorszy ból występujący w ciągu ostatnich 24 godzin wskazało ból poważny lub umiarkowany. Po rozpoczęciu leczenia EV+P, po 24 tygodniach obserwacji, zaobserwowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia najgorszego bólu z ostatnich 24 godzin: średnia zmiana: -2,07 pkt. (SE: 0,37). Ponadto, po 24 tygodniach obserwacji odnotowano poprawę w odniesieniu do: średniego nasilenia bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, natężenia bólu oraz wpływu dolegliwości bólowych na funkcjonowanie, średnie zmiany wyniosły kolejno: -1,38 (SE: 0,31), -1,16 (SE: 0,30) oraz -1,32 (SE: 0,33).
- Wyjściowo, leki opioidowe stosowało 28,3% pacjentów, dla których były dostępne odpowiednie dane (15/53). Po rozpoczęciu leczenia EV+P było to: 30,6% chorych po 8 tygodniach obserwacji, 16,7% chorych – po 12 tygodniach oraz 15,4% – po 24 tygodniach.
- Utrzymującą się, istotną klinicznie poprawę w zakresie najgorszego bólu występującego w ciągu ostatnich 24 godzin odnotowano u 73,9% chorych uwzględnionych w analizie, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1,1 miesiąca. Poprawę w

zakresie wpływu bólu na funkcjonowanie odnotowano u 58,1% chorych, z medianą czasu do zdarzenia równą 1,3 miesiąca.

- Po 24 tygodniach obserwacji po rozpoczęciu leczenia EV+P, istotną klinicznie poprawę w zakresie najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, względem wartości wyjściowej, odnotowano u 47% pacjentów uwzględnionych w analizie, u 44% chorych utrzymywał się na stan stabilny, a pogorszenie odnotowano u 8% pacjentów.

Ocena w kwestionariuszu EQ-5D-5L:

Wyjściowo, w analizowanej kohorcie, średni wynik punktowy EQ-VAS, oceniający ogólny stan zdrowia chorego, wyniósł 71,98 pkt., a po 24 tygodniach obserwacji, punktacja EQ-VAS utrzymywała się na względnie zbliżonym poziomie, równym średnio 76,37 pkt.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs)

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 13.10.2020, co najmniej jedno TRAEs (dowolnego stopnia nasilenia) wystąpiło u 95,6% pacjentów leczonych EV+P, TRAEs ≥ 3 stopnia odnotowano u 64,4%, a ciężkie (*serious*) TRAEs – u 15,6% chorych. Z kolei, w kohorcie K, w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 14,8 mies., odsetek pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiło ≥ 1 SAE był równy 23,7%, a TRAEs ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 63,2% chorych. W kohorcie DE/A redukcję dawkowania z powodu TRAEs zastosowano u 31,1% chorych, a zakończenia leczenia wymagało 24,4% pacjentów. Wśród pacjentów włączonych do kohorty K, odsetek chorych z TRAEs

wymagającymi zakończenia leczenia EV lub pembrolizumabem był równy 47,4%, a odsetek chorych z TRAEs prowadzącymi do czasowego przerwania leczenia EV i/lub pembrolizumabem – 68,4%. Przypadki TRAEs prowadzących do zgonu odnotowano u jednego pacjenta w kohorcie DE/A i u 3 chorych w kohorcie K. W kohorcie K, w analizie uwzględniającej wydłużony o około 3 miesiące okres obserwacji, profil bezpieczeństwa EV+P był podobny do profilu działań niepożądanych zaobserwowanego w analizie pierwotnej, a odsetki pacjentów z wybranymi kategoriami zdarzeń niepożądanych utrzymywały się na bardzo zbliżonym poziomie.

Najczęstsze TRAEs

W kohorcie DE/A najczęściej obserwowano następujące TRAEs (bez względu na stopień nasilenia): obwodowa neuropatia czuciowa (55,6%), zmęczenie (51,1%) i alopecja (48,9%). W kohorcie K, w analizie pierwotnej zmęczenie (56,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (51,3%) i alopecja (46,1%) również należały do najczęściej obserwowanych TRAEs, a w analizie uaktualnionej, uwzględniającej dodatkowe 3 miesiące obserwacji, odsetki pacjentów ze zdarzeniem utrzymały się na takim samym poziomie lub były nieznacznie wyższe (zmęczenie: 56,6%, obwodowa neuropatia czuciowa: 53,9%, alopecja: 46,1%). Do najczęstszych TRAEs obserwowanych wśród pacjentów włączonych do kohorty K należała także wysypka plamisto-grudkowa (46,1% pacjentów w analizie pierwotnej; 47,4% pacjentów, w analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji). Z kolei, w kohorcie DE/A wystąpienie wysypki plamisto-grudkowej odnotowano u 35,6% chorych.

W kohorcie DE/A najczęściej odnotowano następujące TRAEs ≥ 3 stopnia: zwiększona aktywność lipazy (17,8%), zmęczenie (11,1%) i wysypka plamisto-grudkowa (11,1%). Z kolei, w kohorcie K, w analizie pierwotnej wśród TRAEs ≥ 3

stopnia nasilenia najczęściej obserwowano: wysypkę plamisto-grudkową (17,1%), zmęczenie (9,2%) oraz neutropenię (9,2%), a w analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji, odsetki pacjentów ze zdarzeniem utrzymały się na takim samym poziomie (wysypka plamisto-grudkowa: 17,1%, zmęczenie: 9,2%, neutropenia: brak danych). Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały u kilku procent pacjentów.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 20.11.2023 najczęściej obserwowano następujące AESI dla enfortumabu wedotyny, związane z leczeniem: reakcje skórne (66,7%), neuropatia obwodowa (62,2%) i zaburzenia dotyczące oka (40,0%), w tym suchość oka, obniżona ostrość wzroku i schorzenia rogówki. Hiperglikemię i reakcje związane z wlewem obserwowano rzadziej, odsetki pacjentów ze zdarzeniem dowolnego stopnia nasilenia wynosiły odpowiednio 11,1% oraz 6,7%. W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty K najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem to również reakcje skórne (67,1%), neuropatia obwodowa (63,2%) i zaburzenia dotyczące oka (26,3%), a hiperglikemia związana z leczeniem i reakcje związane z wlewem wystąpiły kolejno u 14,5% oraz 3,9% chorych. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem to reakcje skórne i hiperglikemia, odsetki pacjentów ze zdarzeniem wyniosły kolejno 22,2% i 8,9% dla kohorty DE/A oraz 21,1% i 6,6% dla kohorty K. Dla pozostałych AESI dla EV, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia występowały jedynie u kilku procent pacjentów lub nie odnotowano żadnych przypadków takich zdarzeń.

W dostępnych źródłach AESI dla pembrolizumabu raportowano jako liczby i odsetki

pacjentów, u których w trakcie leczenia odnotowano poszukiwane zdarzenie, bez względu na ocenę związku ze stosowanym leczeniem (TEAEs). W najbardziej aktualnych analizach dla analizowanych kohort, spośród AESI dla pembrolizumabu (bez względu na stopień nasilenia), najczęściej obserwowano występowanie poważnych reakcji skórnych, w kohorcie DE/A – u 24,4% chorych, w kohorcie K – u 27,6% pacjentów. Ponadto, w obu analizowanych kohortach występowały przypadki niedoczynności tarczycy (6,7% w kohorcie DE/A oraz 13,2% w kohorcie K), zapalenia płuc (6,7% w kohorcie DE/A i 9,2% w kohorcie K), zapalenia jelita grubego (6,7% w kohorcie DE/A i 3,9% w kohorcie K) i innych. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęściej obserwowano występowanie poważnych reakcji skórnych, które odnotowano u 22,2% chorych w kohorcie DE/A i u 19,7% pacjentów w kohorcie K. Pozostałe AESI dla pembrolizumabu, w co najmniej 3 stopniu nasilenia wystąpiły jedynie u kilku pacjentów lub nie odnotowano żadnych przypadków takich zdarzeń.

Wnioski

Rak urotelialny to złośliwy nowotwór, który w przypadku braku możliwości resekcji w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnienia prowadzi w krótkim czasie do zgonu. Jedyna refundowana obecnie terapia I linii, w postaci standardowej chemioterapii opartej na pochodnej platyny, umożliwia uzyskanie jedynie nieznacznej i krótkotrwałej poprawy, a zastosowanie leczenia podtrzymującego immunoterapią anty-PD-L1 jest dostępne wyłącznie dla pacjentów z odpowiedzią lub stabilizacją choroby utrzymującą się po zakończeniu CTH.

Oceniana terapia skojarzona enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem wykazuje spektakularną skuteczność w leczeniu I linii leczenia

raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z aktualnym standardem – chemioterapią opartą na pochodnej platyny, obserwowano bez względu na możliwość kwalifikacji pacjenta do cisplatyny, stopień ekspresji PD-L1 i inne analizowane charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów. Istotne kliniczne korzyści ze stosowania EV+P w porównaniu z CTH uzyskiwano także w przypadku możliwości stosowania w grupie kontrolnej awelumabu w leczeniu podtrzymującym po CTH, jak i EV w monoterapii w późniejszych liniach leczenia. Obserwowane objawy toksyczności EV+P były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa EV i pembrolizumabu w monoterapii i w większości przypadków możliwe do opanowania. Opublikowane metaanalizy, porównujące terapię EV+P także względem innych, nierefundowanych w Polsce, lecz stosowanych na świecie schematów leczenia I linii, w tym kombinacji immunoterapii z chemioterapią, konsekwentnie pokazują, że przedmiotowy schemat stanowi obecnie najskuteczniejszą strategię postępowania, wyznaczającą nowy standard postępowania w docelowej populacji pacjentów.

Proponowane rozszerzenie programu leczenia raka urotelialnego umożliwi wykorzystanie już w pierwszej linii leczenia połączonej skuteczności dwóch terapii od odmiennych mechanizmów działania, stosowanych już w leczeniu tego nowotworu jako monoterapie, bądź w innych schematach skojarzonych: koniugatu przeciwciała-lek (enfortumab wedotyny) i immunoterapii anty-PD-1 (pembrolizumab). Wyniki bezpośredniego porównania z chemioterapią, jak i niezależnie przeprowadzonych, pośrednich porównań z innymi, nierefundowanymi schematami leczenia I linii, jak również pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych takich ESMO, EAU i NCCN wskazują na objęcie przez

terapię EV+P pozycji nowego standardu leczenia, uzasadniając podjęcie pozytywnej decyzji wobec przedmiotowego wniosku o refundację.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny (produkt leczniczy Padcev®) w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami, w związku z wnioskiem o refundację tej terapii w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

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

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (A.P., K.W.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych z ostatnich 5 lat, do 27.03.2025 r.:

- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*,
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*,
- *American Association for Cancer Research (AACR)*,
- *European Association of Urology (EAU)*,
- *American Urological Association (AUA)*.

2.1.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
#1	enfortumab vedotin[nm] OR enfortumab vedotin[all]
#2	pembrolizumab[all] OR pembrolizumab[nm]
#3	#1 AND #2
#4	"carcinoma, transitional cell"[mh]
#5	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]
#6	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]
#7	#5 OR #6
#8	#4 OR #7
#9	#3 AND #8

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

Nr	Kwerendy
#1	('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin') AND [embase]/lim
#2	('pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab') AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2
#4	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim
#5	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim
#6	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim
#7	#5 AND #6
#8	#4 OR #7
#9	#3 AND #8

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

Nr	Kwerendy
#1	'enfortumab vedotin'
#2	pembrolizumab
#3	#1 AND #2
#4	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
#5	'transitional cell' OR urothelial
#6	cancer OR carcinoma OR tumor
#7	#5 OR #6
#8	#4 OR #7
#9	#3 AND #8

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 marca 2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Padcev 2025*). Przyjęte kryteria selekcji publikacji (schemat PICOS), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	- wiek 18 lat i powyżej - stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG - histologiczne rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu - rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - brak wcześniejszej immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (z wyjątkiem chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii) - obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1	- rak urotelialny we wcześniejszych stadiach zaawansowania klinicznego, z możliwością leczenia radykalnego - wcześniejsze leczenie systemowe raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia - obecność przeciwwskazań określonych w ChPL leków Padcev® lub Keytruda®
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Terapia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P), stosowana zgodnie z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych Padcev® i Keytruda®	- enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w schemacie dawkowania innym niż w ChPL - enfortumab wedotyny w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem innym niż pembrolizumab - pembrolizumab w monoterapii
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Standardowa chemioterapia I linii leczenia nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego (CTH), tj.: - u pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: gemcytabina + cisplatyna (GemCis) - u pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną: gemcytabina + karboplatyna (GemCarbo)	- schematy skojarzone CTH z inhibitorem PD-1/PD-L1 (z wyłączeniem awelumabu w leczeniu podtrzymującym) - schematy z udziałem enfortumabu wedotyny - terapię eksperymentalne - wyłącznie placebo i/lub leczenie objawowe (BSC)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem w przypadku braku progresji po podaniu CTH	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	- skuteczność: - przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - odpowiedź na leczenie (ORR) - kontrola choroby (DCR) - czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) - jakość życia (QoL) i inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika leku - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i post-marketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów) - badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	- badania wczesnej fazy (I, Ia) - badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne - opisy przypadków, serie przypadków - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- *Cochrane Library*,
- Embase,
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS), w których dostępne były dane dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem stosowanej w I linii leczenia miejscowo-zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego, pod warunkiem, że zastosowano w nich odpowiednią metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz przeprowadzono krytyczną ocenę wyników oraz ich syntezę (*Cook 1997*).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne (w tym oparte na rejestrach), a także analizy postmarketinowe (o ile były dostępne). Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

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

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów

ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2024).

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

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego 25 marca 2025 roku zidentyfikowano 283 opracowania wtórne, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P) w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego (niereseekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego. W wyniku tej oceny wybrano 49 prac, które poddano analizie na podstawie pełnotekstowych artykułów.

Do przeglądu własnego kwalifikowano przeglądy systematyczne, których celem była ocena EV+P w docelowej populacji, jak i przeglądy o szerzej zdefiniowanej populacji lub interwencji, o ile możliwe było wyodrębnienie dowodów naukowych odnoszących się do populacji i interwencji określonych na wstępie. Kryteria włączenia spełniło 19 przeglądów systematycznych: *Bantounou 2023, Cerrato 2024, Cersosimo 2024, Daher 2024, Di Civita 2024, Domb 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Lavoie 2021, Liang 2024, Liang 2025, Maiorano 2024, Monteiro 2024, Costa de Padua 2022, Talukder 2023, Villacampa 2024, Yajima 2025, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*.

Każda z wymienionych prac miała szersze kryteria włączenia niż ocena EV+P w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego (niereseekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego i nie w każdym przypadku odnoszono się bezpośrednio do skuteczności lub bezpieczeństwa EV+P w analizowanym wskazaniu. Dziewięć prac zawierających ilościowe metaanalizy badań pierwotnych, w których zidentyfikowano wyniki niezależnej oceny EV+P (w porównaniu z CTH lub innymi terapiami albo metaanalizy pojedynczych ramion/kohort leczonych EV+P) w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego (niereseekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego zakwalifikowano do szczegółowej ekstrakcji wyników i oceny jakości w skali AMSTAR 2: *Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Villacampa 2024, Yajima 2025, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*. Siedem spośród wymienionych prac zawierało porównania pośrednie, w których terapię stosowane lub badane pod kątem zastosowania w I linii miejscowo-zaawansowanego (niereseekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego, w tym EV+P, porównywano pomiędzy sobą oraz ze standardową CTH opartą na pochodnej platyny (*Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*), a pozostałe dwie – metaanalizy pojedynczych ramion badań / kohort leczonych EV+P we wspomnianym wskazaniu (*Villacampa 2024, Yajima 2025*). W szczegółach zakres włączonych przeglądów był zróżnicowany: w pracach *Di Civita 2024* i *Monteiro 2024* oceniano wyłącznie schematy skojarzone oparte na ICI, a w pozostałych – także monoterapie ICI; ponadto wyłącznie w opracowaniu *Di Civita 2024* populację docelową zawężono do pacjentów kwalifikujących się do platyn. W przeglądach *Di Civita 2024*

i *Gasperoni 2024* wykonano metaanalizy indywidualnych danych pacjentów (IPD; ang. *Individual Patient Data*), zrekonstruowanych z opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera, a w pozostałych pracach zawierających porównania pośrednie przeprowadzono metaanalizy sieciowe (NMA; ang. *Network Meta-Analysis*) metodą Bayesa (*Hinojosa-Gonzalez 2024, Monteiro 2024, Zhao 2024*) lub w podejściu częstościowym, opartym na kontrastach (*Liang 2024, Yanagisawa 2025*). Zróżnicowany był również zakres analizowanych punktów końcowych ocenianych w poszczególnych przeglądach. Skuteczność schematu EV+P w I linii leczenia oceniono metodą metaanalizy w pracach *Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yajima 2025, Yanagisawa 2025* i *Zhao 2024*; a bezpieczeństwo – w przeglądach *Di Civita 2024, Liang 2024, Villacampa 2024, Yanagisawa 2025* i *Zhao 2024* (najszerszej – w metaanalizach pojedynczych ramion/kohort *Villacampa 2024* i *Yajima 2025*).

Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w postaci artykułów pełnotekstowych przedstawiono w załączniku.

Ocenę jakości szczegółowo analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR 2, a wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)[†].

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Końcowa ocena wiarygodności
<i>Di Civita 2024</i>	–	–	–	–	+	–	–	Krytycznie niska
<i>Gasperoni 2024</i>	–	–	–	–	+	–	–	Krytycznie niska
<i>Hinojosa-Gonzalez 2024</i>	+	+/-	–	+	+	–	–	Krytycznie niska
<i>Liang 2024</i>	+	+/-	–	+	+	–	+	Krytycznie niska
<i>Monteiro 2024</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska
<i>Villacampa 2024</i>	+	–	–	+	+	–	–	Krytycznie niska
<i>Yajima 2025</i>	+	+/-	–	+	+	–	–	Krytycznie niska
<i>Yanagisawa 2025</i>	+	+/-	–	+	+	+	–	Krytycznie niska
<i>Zhao 2024</i>	+	+/-	–	+	+	–	–	Krytycznie niska

[†] oznaczenia w tabeli: „+” – spełniono, „–” – nie spełniono; „+/-” – częściowo spełniono; „nd.” – nie dotyczy

Z uwagi na obecność więcej niż jednego kluczowego ograniczenia w ocenie AMSTAR 2, wszystkie analizowane przeglądy systematyczne otrzymały ocenę „krytycznie niskiej wiarygodności”. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 przedstawiono w załączniku.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów systematycznych (w zakresie przedmiotowego problemu decyzyjnego) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P) w I linii leczenia chorych z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem urotelialnym (la/mUC).

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
Di Civita 2024 <u>Cel:</u> ocena terapii skojarzonych opartych na immunoterapii w leczeniu I linii mUC vs CTH oraz vs leczenie podtrzymujące awelumabem (mAVE) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą IPD; IPD rekonstruowano z opublikowanych krzywych KM - przeszukane bazy danych: Medline, CENTRAL - zakres czasowy wyszukiwania: 2018–2023 <u>Oceniana interwencja:</u> ICI w skojarzeniu z CTH, EV+P <u>Komparator:</u> CTH (cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną); ICI + CTH (jako komparator dla EV+P); mAVE <u>Populacja:</u> zaawansowany UC, pacjenci kwalifikujący się do CTH opartej na pochodnych platyny <u>Rodzaj badań:</u> RCTs III fazy <u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS, bezpieczeństwo <u>Inne kryteria:</u> badania opublikowane w latach 2018–2023, najnowsze publikacje dla danego punktu końcowego (z każdego badania), wyłącznie publikacje w języku angielskim <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach oceniających EV+P uwzględniono badania: - po stronie EV+P: grupa EV+P z badania <i>EV-302</i> (Powles 2024a) - po stronie ICI+CTH: grupy eksperymentalne z badań <i>CheckMate-901</i>, <i>IMVIGOR-130</i> i <i>KEYNOTE-361</i> (porównania z każdym z ramion eksperymentalnych osobno) - po stronie CTH: metaanaliza grup kontrolnych z badań <i>EV-302</i>, <i>CheckMate-901</i>, <i>IMVIGOR-130</i> i <i>KEYNOTE-361</i> - po stronie mAVE (analiza eksploracyjna): <i>JAVELIN BLADDER 101</i>	<u>Wyniki indywidualnych porównań pośrednich – EV+P [1 RCT] vs ICI+CTH [1 RCT]:</u> - OS: - EV+P [<i>EV-302</i>] vs P+CTH [<i>KEYNOTE-361</i>]: HR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,64), $p < 0,0001$ - EV+P [<i>EV-302</i>] vs ATE+CTH [<i>IMVIGOR-130</i>]: HR = 0,47 (95% CI: 0,37; 0,59), $p < 0,0001$ - EV+P [<i>EV-302</i>] vs NIVO+CTH [<i>CHECKMATE-901</i>]: HR = 0,66 (95% CI: 0,51; 0,85), $p = 0,0015$ - PFS: - EV+P [<i>EV-302</i>] vs P+CTH [<i>KEYNOTE-361</i>]: HR = 1,06 (95% CI: 0,86; 1,31), $p = 0,54$ - EV+P [<i>EV-302</i>] vs ATE+CTH [<i>IMVIGOR-130</i>]: HR = 0,51 (95% CI: 0,44; 0,62), $p < 0,0001$ - EV+P [<i>EV-302</i>] vs NIVO+CTH [<i>CHECKMATE-901</i>]: HR = 0,66 (95% CI: 0,54; 0,85), $p < 0,0001$ <u>Wyniki metaanalizy – EV+P [1 RCT] vs CTH [4 RCTs]:</u> - OS: HR = 0,45 (95% CI: 0,37; 0,56), $p < 0,001$ - PFS: HR = 0,49 (95% CI: 0,42; 0,57), $p < 0,001$ <u>Wyniki metaanalizy – EV+P [1 RCT, podgrupa bez PD] vs mAVE [1 RCT], od 4 mies. po rozpoczęciu leczenia:</u> - OS: HR = 0,81 (95% CI: 0,62; 1,10); $p = 0,12$ - PFS: HR = 0,49 (95% CI: 0,40; 0,60), $p < 0,001$ <u>Bezpieczeństwo:</u> - EV+P vs CTH [1 RCT]: - świąd: OR = 5,76 (95% CI: 3,87; 858) - neutropenia: OR = 0,15 (95% CI: 1,10; 0,21) - niedokrwistość: OR = 0,17 (95% CI: 0,12; 0,23)	Grupa eksperymentalna badania <i>EV-302</i> (EV+P) wykazała lepsze OS i PFS, w porównaniu z innymi terapiami skojarzonymi ICI+CTH. Zastosowanie leczenia skojarzonego ICI+CTH od początku leczenia mUC wydaje się lepszą strategią, w odniesieniu do OS i PFS, od zastosowania samej CTH opartej na pochodnej platyny. Terapia EV+P wykazywała również lepsze wyniki od leczenia podtrzymującego awelumabem, w porównaniu z pozostałymi terapiami skojarzonymi ICI+CTH. Niemniej, mając na uwadze heterogeniczność uwzględnionych badań, uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w prospektywnych badaniach z dłuższym okresem obserwacji.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- o wysypka skórna: OR = 15,00 (95% CI: 8,50; 26,47) • w grupie EV+P (1 RCT) odnotowano najmniej, w porównaniu z innymi grupami eksperymentalnymi ICI+CTH zdarzeń neutropenii (9%), a najwięcej zdarzeń wysypki skórnej (32%) i świądu (33%)	
Gasperoni 2024 Cel: przeprowadzenie pośrednich porównań pomiędzy nowymi terapiami I linii Ia/mUC a CTH Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania	Metodyka: przegląd systematyczny z metaanalizą IPD; IPD rekonstruowano z opublikowanych krzywych KM • przeszukane bazy danych: PubMed • zakres czasowy wyszukiwania: do 22.04.2024 Oceniana interwencja: ICI (monoterapie), ICI+CTH, ICI+inne leki (z wyjątkiem TKIs) Komparator: CTH (pochodna platyny w skojarzeniu z gemcytabiną), ICI+CTH, ICI+inne leki (z wyjątkiem TKIs) Populacja: Ia/mUC, brak wcześniejszego leczenia (I linia) Rodzaj badań: RCTs III fazy Punkty końcowe: OS Inne kryteria: wynik zaprezentowany w postaci krzywej KM, najnowsza publikacja z danego badania Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach ocenianych EV+P uwzględniono badania: • po stronie EV+P: grupa EV+P z badania <i>EV-302 (Powles 2024a)</i> • po stronie ICI+CTH: grupa NIVO+CTH z badania <i>CheckMate-901</i> (najlepszą ICI+CTH vs CTH w poprawie OS) • po stronie CTH: <i>EV-302 (Powles 2024a)</i>, <i>DANUBE</i>, <i>CheckMate-901</i>	Wyniki metaanalizy OS: • EV+P [<i>EV-302</i>] vs CTH [3 RCTs]: HR = 0,53 (95% CI: 0,45; 0,63); RMST [mies.] = 24,12 (95% CI: 22,92; 25,31) vs 18,88 (95% CI: 17,6; 19,06) • EV+P [<i>EV-302</i>] vs NIVO+CTH [<i>CheckMate-901</i>]: HR = 0,76 (95% CI: 0,60; 0,97); RMST [mies.] = 24,12 (95% CI: 22,92; 25,31) vs 21,78 (95% CI: 20,40; 23,15)	Zgodnie z uzyskanymi wynikami EV+P stanowi najszybszą i najskuteczniejszą opcję terapii, na poziomie istotnym statystycznie. Drugą w kolejności skuteczną opcję stanowiło skojarzenie inhibitora PD-1/PD-L1 z CTH, a trzecią – monoterapia inhibitorem PD-1/PD-L1. Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wykazał najlepszą skuteczność w wydłużeniu OS wśród nowych terapii Ia/mUC. Uzyskane wyniki wspierają stosowanie tej terapii skojarzonej jako leczenia I linii w analizie populacji chorych.
Hinojosa-Gonzalez 2024 Cel: przeprowadzenie pośrednich porównań pomiędzy terapiami I linii mUC opartymi na ICI	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA, wykonaną metodą Bayesa • przeszukane bazy danych: PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar; referencje • zakres czasowy wyszukiwania: do 03.2024 Oceniana interwencja: ICI w monoterapii lub schemacie skojarzonym; EV+P	W porównaniach ocenianych EV+P uwzględniono badania: • EV+P vs CTH: <i>EV-302 (Powles 2024a)</i> • pozostałe badania uwzględnione w NMA: <i>IMVIGOR-130</i>, <i>DANUBE</i>, <i>JAVELIN</i>	Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu SUCRA: • OS: ITT [6 RCTs] – 1 na 10 (SUCRA 0,9993); PD-L1(+) [6 RCTs] – 1 na 10 (SUCRA 0,9430); PD-L1(-) [6 RCTs] – 1 na 8 (SUCRA 0,9993) • PFS: ITT [6 RCTs] – 1 na 9 (SUCRA 0,9992); PD-L1(+) [6 RCTs] – 1 na 8 (SUCRA 0,9828); PD-L1(-) [3 RCTs] – 1 na 4 (SUCRA 0,9588) • ORR: ITT [6 RCTs] – 2 na 10 (SUCRA 0,8863), za AVE	Terapia skojarzona EV+P istotnie poprawiała przeżycie i odsetki odpowiedzi na leczenie. Leczenie awelumabem wykazywało wartość odnotowania aktywność w monoterapii. Terapia skojarzona EV+P okazała się bardzo obiecującą strategią, istotnie poprawiającą przeżycie i odsetki

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: bd.	Komparator: CTH oparta na pochodnej platyny; porównania pomiędzy ocenianymi interwencjami Populacja: mUC, brak wcześniejszego leczenia (I linia) Rodzaj badań: RCTs Punkty końcowe: OS, ORR (wg RECIST), PFS, CR (wg RECIST) Inne kryteria: publikacje w języku angielskim lub hiszpańskim; wykluczano badania obserwacyjne i przedkliniczne Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność	<i>Bladder 100, KEY-NOTE-361, Check-Mate-901</i>	- CR: ITT [6 RCTs] – 2 na 10 (SUCRA 0,8663), za AVE <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CrI) w populacji ITT*[^]:</u> - OS: HR = 0,47 (0,38; 0,58) - PFS: HR = 0,45 (0,38; 0,54) - ORR: OR = 2,63 (2,00; 3,46) - CR: OR = 2,85 (2,02; 4,02) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CrI) w subpopulacji PD-L1(+)*[^]:</u> - OS: HR = 0,50 (0,37; 0,66) - PFS: HR = 0,42 (0,33; 0,53) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CrI) w populacji PD-L1(-)*[^]:</u> - OS: HR = 0,44 (0,31; 0,61) - PFS: HR = 0,50 (0,38; 0,64)	odpowiedzi w całej populacji chorych, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1. Prezentowane wyniki dostarczają wartościowych danych do podejmowania decyzji klinicznych oraz wskazują obszary priorytetowe dla przyszłych badań, które powinny podjąć ocenę biomarkerów oraz nowych strategii leczenia skojarzonego wzmacniających odporność przeciwnowotworową w przypadku tego trudnego w leczeniu nowotworu złośliwego.
Liang 2024 Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów terapii I linii zawierających immunoterapię, w porównaniu z CTH, w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego UC Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Źródło finansowania: Guangxi Natural Science Foundation, Scientific Research Foundation of Guangxi Health	Metodyka: przegląd systematyczny z NMA, wykonaną w podejściu częstościowym (ang. <i>frequency-based approach</i>), przez wspólny komparator CTH - przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library - zakres czasowy wyszukiwania: do 23.04.2024 Oceniana interwencja: immunoterapia w I linii, monoterapia lub w skojarzeniu z inną terapią Komparator: CTH w I linii Populacja: przerzutowy lub zaawansowany UC, brak wcześniejszego leczenia Rodzaj badań: RCTs Punkty końcowe: CR, ORR, OS, PFS, AEs ≥ 3 stopnia Inne kryteria: wykluczano przeglądy, opisy przypadków, badania na zwierzętach, listy, abstrakty konferencyjne, komentarze itp., badania, z których nie możliwe było wyekstrahowanie danych oraz badania na zduplikowanych kohortach Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach ocenianych EV+P uwzględniono badania: - EV+P vs CTH: EV-302 (Powles 2024a) - pozostałe badania uwzględnione w NMA: IMVIGOR-130, DANUBE, KEY-NOTE-361, Check-Mate-901	<u>Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu efektywności leczenia, populacja ITT (prawdopodobieństwo, że EV+P jest najbardziej efektywną terapią):</u> - OS [5 RCTs]: 1 na 9 (1,000) - PFS [4 RCTs]: 1 na 5 (0,999) - CR [5 RCTs]: 1 na 9 (0,969) - ORR [5 RCTs]: 1 na 9 (0,995) <u>Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu toksyczności leczenia, populacja ITT (prawdopodobieństwo, że EV+P jest najbardziej toksyczną terapią):</u> - AEs w ≥ 3 st. [5 RCTs]: 5 na 9 (0,5$\ddagger$) <u>CTH vs EV+P, efekt (95% CrI) w populacji ITT:</u> - OS (CTH vs EV+P): HR = 1,39 (1,27; 1,52) - PFS (CTH vs EV+P): HR = 1,41 (1,31; 1,53) - CR (EV+P vs CTH): OR = 2,88 (2,03; 4,08) - ORR (EV+P vs CTH): OR = 2,62 (1,99; 3,45) - AEs w ≥ 3 st (EV+P vs CTH): OR = 0,56 (0,42; 0,73) <u>CTH vs EV+P, efekt (95% CrI) w subpopulacji PD-L1-high:</u> - OS (CTH vs EV+P): HR = 1,36 (1,20; 1,55)	Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że skojarzona terapia EV+P jako leczenie I linii prowadziła do istotnej poprawy skuteczności i bezpieczeństwa, w porównaniu do CTH, u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego UC. Skojarzenia ICI+CTH w I linii prowadziły do wydłużenia PFS i wyższego ORR w porównaniu do CTH, nie pozwalały jednak uzyskać poprawy OS. Co więcej, leczenie skojarzone związane było z wyższą toksycznością. Monoterapie ICI w leczeniu I linii wykazywały porównywalne OS i mniejszą toksyczność niż CTH, przy zmniejszonym ORR.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<i>Commission, Scientific Research Foundation of Guangxi University of Science and Technology</i> Monteiro 2024 <u>Cel:</u> ocena potencjalnych korzyści z leczenia skojarzonego opartego na immunoterapii, w porównaniu z CTH opartą na pochodnej platyny oraz identyfikacja opcji optymalnej dla pacjentów <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z NMA, wykonaną metodą Bayesa - przeszukane bazy danych: PubMed, CENTRAL, EMBASE - zakres czasowy wyszukiwania: 01.01.2019–20.01.2024 <u>Oceniana interwencja:</u> terapie skojarzone oparte na immunoterapii w I linii leczenia mUC (jako leczenie eksperymentalne – grupa oceniana) <u>Komparator:</u> CTH oparta na pochodnej platyny w I linii leczenia mUC (w grupie kontrolnej); w tym odrębne porównanie z CTH opartą na karboplatynie; porównania pomiędzy ocenianymi interwencjami <u>Populacja:</u> mUC <u>Rodzaj badań:</u> RCTs III fazy <u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS, ORR, w populacji ITT i OS w podgrupie zakwalifikowanej do CTH z karboplatyną <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim, uwzględniano najbardziej aktualną publikację z danego badania; wykluczano badania, w których oceniano ICLs stosowane jako leczenie podtrzymujące po CTH, opisy przypadków i przeglądy <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach oceniających EV+P uwzględniono badania: - EV+P vs CTH: <i>EV-302 (Powles 2023)</i> - pozostałe badania uwzględnione w NMA – ITT: <i>CheckMate-901, DANUBE, IMVIGOR-130, KEYNOTE-361</i> - pozostałe badania uwzględnione w NMA – pacjenci zakwalifikowani do CTH z udziałem karboplatyny: <i>DANUBE, IMVIGOR-130, KEYNOTE-361</i>	<u>Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu SUCRA:</u> - OS: ITT [5 RCTs] – 1 na 6 (SUCRA 99%); podgrupa zakwalifikowana do karboplatyny [4 RCTs] – 1 na 5 (SUCRA 98%) - PFS: ITT [5 RCTs] – 1 na 6 (SUCRA 97%) - ORR: ITT [5 RCTs] – 1 na 6 (SUCRA 99%) <u>EV+P vs CTH, OR (95% CrI) w populacji ITT:</u> - OS: 0,41 (0,31; 0,55) - PFS: 0,50 (0,38; 0,65) - ORR: 2,62 (1,99; 3,47) <u>EV+P vs CTH, OR (95% CrI) w subpopulacji zakwalifikowanej do karboplatyny:</u> - OS: 0,36 (0,24; 0,53)	Włączenie ICLs do leczenia I linii mUC, jako leczenia podtrzymującego lub w skojarzeniu z CTH albo z koniugatem lek-przeciwciała doprowadziło do istotnej poprawy przeżycia i zmiany, po 30 latach, standardu leczenia systemowego. Wyniki prezentowanej analizy wskazują, że schematy skojarzone oparte na ICLs związane są z korzyścią w zakresie wyników onkologicznych, takich jako OS, PFS i ORR. Biorąc pod uwagę wszystkie onkologiczne punkty końcowe, wśród terapii skojarzonych opartych na immunoterapii, najbardziej skuteczną opcją leczenia wydaje się obecnie EV+P. Mając na uwadze brak dobrych biomarkerów predykcyjnych oraz badań RCT porównujących bezpośrednio poszczególne opcje terapii skojarzonych opartych na immunoterapii, omawiane wyniki stanowią najlepsze dowody naukowe, wspomagające lekarzy w podejmowaniu decyzji klinicznych.
Villacampa 2024 <u>Cel:</u> ocena bezpieczeństwa	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą, wykonaną w klasycznym modelu efektów losowych (metoda DerSimoniana-Lairda)^f	Uwzględniono następujące badania oceniające EV+P w populacji	<u>Wyniki metaanalizy pojedynczych ramion/kohort EV+P [3 CTs], % z AE ogółem / % z AE w ≥3 stopniu nasilenia [%]:</u>	Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że profil bezpieczeństwa schematów skojarzonych koniugat

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
koniugatów przeciwciała-lek stosowanych w skojarzeniu z immunoterapią w leczeniu guzów litych <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> bd.	- przeszukane bazy danych: PubMed; informacje z serwisów ESMO i ASCO - zakres czasowy wyszukiwania: do 01.06.2024 <u>Oceniana interwencja:</u> koniugaty przeciwciała-lek, zatwierdzone przez FDA (stan na dzień 01.06.2024), stosowane w skojarzeniu z ICI; dodatkowe, równoległe wyszukiwanie dla koniugatów przeciwciała-lek i ICI w monoterapii <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> zaawansowane guzy lite <u>Rodzaj badań:</u> badania kliniczne <u>Punkty końcowe:</u> AEs w dowolnym stopniu nasilenia i w ≥ 3 stopniu; AEs prowadzące do zgonu, przerwanie leczenia; CR, ORR <u>Inne kryteria:</u> publikacje w języku angielskim; z wyłączeniem schorzeń hematologicznych oraz badań w toku bez wyników oceny skuteczności i bezpieczeństwa na dzień wyszukiwania <u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność	wcześniej nieleczonych pacjentów: EV-103 - kohorta K (<i>Friedlander 2021a</i>), EV-103 - kohorta DE/A (<i>Rosenberg 2020</i>, <i>Gupta 2023</i>), EV-302 (<i>Powles 2024a</i>) Badania uwzględnione dla schematów zestawianych z EV+P w Ia/mUC#: - SG+ICI: TROPHY-U-01 – kohorta 3, NCT04863885 - T-DXd+ICI: DS8201-A-U105	- neuropatia obwodowa: 52,3 / 3,3 - wysypka: 50,3 / 16,2 - świąd: 38,9 / 1,6 - łyśnienie: 36,2 / 0,4 - zmęczenie: 34,8 / 5,3 - wysypka plamisto-grudkowa: 32,7 / 7,7 - dysgeuzja: 31,4 / 0 - biegunka: 29,1 / 4,3 - zmniejszenie łaknienia: 27,6 / 0,9 - spadek masy ciała: 26,4 / 2,5 - suchość oka: 25,0 / 0 - nudności: 21,6 / 0,9 <u>Zestawienie EV+P [3 CTs] / SG+ICI [2 CTs] / T-DXd+ICI [1 CT] w Ia/mUC#:</u> % z AE ogółem [%]: - nudności: 21,6 / 54,0 / 44,1 - wymioty: bd. / 29,1 / 44,1 - biegunka: 29,1 / 72,0 / 38,2 - neutropenia: 9,5 / 52,0 / bd. - niedokrwistość: 15,0 / 48,0 / bd. - zmęczenie: 34,8 / 34,0 / 52,9 - łyśnienie: 36,2 / 36,0 / bd. - wysypka: 50,3 / 33,3 / bd. - hipofosfatemia: 9,2 / 44,4 / bd. - zapalenie płuc: 9,1 / 8,0 / 17,6 (p = 0,21) % z AE w ≥ 3 stopniu nasilenia [%]: - nudności: 0,9 / 6 / bd. - wymioty: bd. / bd. / bd. - biegunka: 4,3 / 18,0 / bd. - neutropenia: 5,4 / 24,0 / bd. (p < 0,001) - niedokrwistość: 4,1 / 20,0 / bd. - zmęczenie: 5,3 / 6,0 / bd. - łyśnienie: 0,4 / bd. / bd. - wysypka: 16,2 / 22,2 / bd.	przeciwciała-lek z ICI jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa koniugatów przeciwciała-lek w monoterapii. Niemniej, leczenie skojarzone zwiększa ryzyko określonych toksyczności specjalnej uwagi, takich jak zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)/śródmięszowa choroba płuc, co wskazuje na potrzebę uważnego monitorowania.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			- hipofosfatemia: 5,3 / bd. / bd. - zapalenie płuc: 3,3 / 2,0 / 5,9 <u>Zestawienie EV+P / EV / P [nie podano liczby badań]:</u> % z AE ogółem: - zmęczenie: 34,8 / 36,5 / 22,5 - nudności: 21,6 / 25,6 / 17,6 - biegunka: 29,1 / 27,3 / 13,5 - zwiększenie aktywności ALT: 9,2 / 8,9 / 4,1 - wysypka: 50,3 / 40,6 / 13,6 % z AE w ≥ 3 stopniu nasilenia: - ogółem: 57,0 / 52,3 / 29,5 - zmęczenie: 5,3 / 4,7 / 0,9 - nudności: 0,9 / 1,1 / 0,5 - biegunka: 4,3 / 3,3 / 1,2 - zwiększenie aktywności ALT: 5,3 / 1,4 / bd. - wysypka: 16,2 / 10,4 / 0,2	
Yajima 2025 <u>Cel:</u> synteza dostępnych dowodów naukowych dotyczących EV, jako monoterapii i w skojarzeniu z pembrolizumabem, w leczeniu mUC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> bd.	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z klasyczną metaanalizą w modelu efektów losowych⁵ - przeszukane bazy danych: <i>Cochrane Library</i>, MEDLINE (przez PubMed), <i>Google Scholar</i>, <i>Web of Science</i>; doniesienia z najważniejszych konferencji (ESMO, ASCO) - zakres czasowy wyszukiwania: do 31.08.2024 (doniesienia konferencyjne: 2019–2024) <u>Oceniana interwencja:</u> EV (w monoterapii lub skojarzeniu z pembrolizumabem) <u>Komparator:</u> nie określono <u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z mUC <u>Rodzaj badań:</u> RCTs i badania prospektywne bez randomizacji <u>Punkty końcowe:</u> DCR, ORR, OS, PFS, bezpieczeństwo	Uwzględniono następujące badania oceniające EV+P w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów: <i>EV-302 (Powles 2024a)</i>, <i>EV-103 - kohorta K (O'Donnell 2023a)</i>, <i>EV-103 - kohorta DE/A (Gupta 2023)</i>	<u>Wyniki metaanalizy pojedynczych ramion/kohort EV+P w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów [1-3 CTs]:</u> - DCR [% (95% CI)]: 86 (83; 89) - ORR [% (95% CI)]: 68 (64; 71) 1y OS [% (95% CI)]: 79 (75; 82) - AE ogółem [proporcja (95% CI)]: - ogółem: 0,97 (0,95; 0,98) - niedokrwistość: 0,15 (0,12; 0,18) - biegunka: 0,28 (0,24; 0,32) - zmęczenie: 0,41 (0,24; 0,61) - hiperglikemia: 0,11 (0,09; 0,14) - wysypka plamisto-grudkowa: 0,47 (0,31; 0,63) - neutropenia: 0,09 (0,07; 0,12) - neuropatia obwodowa: 0,51 (0,47; 0,55) - świąd: 0,40 (0,36; 0,44) - AE w ≥ 3 stopniu nasilenia [proporcja (95% CI)]: - ogółem: 0,57 (0,53; 0,61)	W przeprowadzonej metaanalizie terapia oparta na EV była związana z korzystnymi wynikami leczenia pacjentów z mUC. Schemat EV+P związany był z wyższymi odsetkami odpowiedzi w leczeniu 1. linii, a monoterapia EV – z korzyścią kliniczną w późniejszych liniach leczenia. Odmienne profile bezpieczeństwa tych terapii wskazują na wagę przyjmowania zindywidualizowanego podejścia w leczeniu. Trwające badania będą kluczowe dla dalszego rozwoju terapii opartych na EV i poprawy wyników leczenia pacjentów z mUC.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<u>Inne kryteria</u>: wykluczano badania opisane jako dane z rzeczywistej praktyki lub badania retrospektywne oraz przeglądy, komentarze, artykuły wstępne, badania przedkliniczne, opisy i serie przypadków <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność		- o niedokrwistość: 0,04 (0,03; 0,06) - o biegunka: 0,04 (0,03; 0,06) - o zmęczenie: 0,05 (0,02; 0,10) - o hiperglikemia: 0,05 (0,04; 0,08) - o wysypka plamisto-grudkowa: 0,11 (0,06; 0,18) - o neutropenia: 0,05 (0,04; 0,08) - o neuropatia obwodowa: 0,03 (0,02; 0,05) - o świąd: 0,02 (0,01; 0,03)	
Yanagisawa 2025 <u>Cel</u>: porównanie skuteczności schematów skojarzonych opartych na ICIs w leczeniu I linii la/mUC <u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów <u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka</u>: przegląd systematyczny z NMA, wykonaną w oparciu o analizy kontrastów (ang. <i>contrast-based analyses</i>) • przeszukane bazy danych: PubMed, <i>Web of Science</i>, Scopus; doniesienia konferencyjne ASCO i ESMO; referencje włączonych publikacji • zakres czasowy wyszukiwania: do 11.2023 <u>Oceniana interwencja</u>: schematy oparte na ICIs, stosowane w I linii leczenia <u>Komparator</u>: CTH <u>Populacja</u>: zaawansowany/przerzutowy UC <u>Rodzaj badań</u>: RCTs <u>Punkty końcowe</u>: OS, PFS, ORR, CR, TRAEs <u>Inne kryteria</u>: wykluczano badania wtórne, przeglądy, listy, artykuły wstępne, odpowiedzi autorów na listy, opisy przypadków oraz artykuły w językach innych niż angielski <u>Ocena AMSTAR 2</u>: krytycznie niska wiarygodność	W porównaniach oceniających EV+P uwzględniono badania: • EV+P vs CTH: <i>EV-302 (Powles 2023)</i> • pozostałe badania uwzględnione w NMA: <i>IMVIGOR-130, DANUBE, KEYNOTE-361, CheckMate-901</i>	<u>Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu skuteczności SUCRA (prawdopodobieństwo, że EV+P jest najskuteczniejszą terapią)</u>: • OS: ITT – 1 na 6 (SUCRA 100%); PD-L1-high – 1 na 6 (SUCRA 99%); PD-L1-low – 1 na 6 (SUCRA 100%); pacjenci kwalifikujący się do cisplatyny – 1 na 6 (SUCRA 98%); pacjenci niekwalifikujący się do cisplatyny – 1 na 5 (SUCRA 100%) • PFS: ITT – 1 na 5 (SUCRA 100%); PD-L1-high – 1 na 5 (SUCRA 98%); PD-L1-low – 1 na 5 (SUCRA 100%); pacjenci kwalifikujący się do cisplatyny – 1 na 5 (SUCRA 98%); pacjenci niekwalifikujący się do cisplatyny – 1 na 4 (SUCRA 100%) • ORR: ITT – 1 na 6 (SUCRA 100%) • CR: ITT – 1 na 6 (SUCRA 96%) <u>Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu bezpieczeństwa SUCRA (prawdopodobieństwo, że EV+P jest najbezpieczniejszą terapią)</u>: • TRAEs: ITT – 2 na 6 (SUCRA 67%) • poważne TRAEs: ITT – 2 na 6 (SUCRA 80%) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CI) w populacji ITT</u>: • OS: HR = 0,47 (0,38; 0,58) • PFS: HR = 0,45 (0,38; 0,54) • ORR: OR = 2,62 (1,99; 3,45) • CR: OR = 2,88 (2,03; 4,08) • TRAEs: OR = 0,70 (0,29; 1,65)	W badaniu wykazano, że EV+P wykazuje silne i przekonujące działanie przeciwnowotworowe w I linii leczenia pacjentów z la/mUC. Przedstawione, mocne dowody naukowe stanowią podstawę do umiejscowienia EV+P jako nowego standardu leczenia. W związku z przewidywanym ugruntowaniem się schematu EV+P jako filaru leczenia I linii, należy zwrócić uwagę na kilka istotnych zagadnień dotyczących przyszłości terapii. Należą do nich: określenie skutecznych strategii terapeutycznych dla pacjentów niekwalifikujących się do leczenia EV+P, analiza dostępnych opcji leczenia sekwencyjnego po zastosowaniu EV+P oraz optymalizacja całościowego wykorzystania EV.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			• poważne TRAEs: OR = 0,54 (0,41; 0,72) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CI) w subpopulacji PD-L1-high:</u> • OS: HR = 0,49 (0,37; 0,66) • PFS: HR = 0,42 (0,33; 0,54) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CI) w subpopulacji PD-L1-low:</u> • OS: HR = 0,44 (0,31; 0,61) • PFS: HR = 0,55* (0,38; 0,65) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CI) w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do cisplatyny:</u> • OS: HR = 0,53 (0,39; 0,72) • PFS: HR = 0,48 (0,38; 0,62) <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CI) w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny:</u> • OS: HR = 0,43 (0,31; 0,59) • PFS: HR = 0,43 (0,33; 0,55)	
Zhao 2024 <u>Cel:</u> eksploracyjna ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii I linii zaawansowanego UC <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania	<u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z NMA, wykonaną metodą Bayesa • przeszukane bazy danych: PubMed, CENTRAL, EMBASE, <i>ClinicalTrials.gov</i>; abstrakty konferencyjne (ASCO, ESMO) • zakres czasowy wyszukiwania: 01.2000–02.2024 (abstrakty konferencyjne: 2000–2024) <u>Oceniana interwencja:</u> leczenie I linii <u>Komparator:</u> porównania pomiędzy wszystkimi interwencjami <u>Populacja:</u> rozpoznanie zaawansowanego UC (stadium IV), potwierdzone histologicznie lub cytologicznie <u>Rodzaj badań:</u> RCTs <u>Punkty końcowe:</u> OS, PFS, ORR, AEs <u>Inne kryteria:</u> badania posiadające publikację lub abstrakt konferencyjny; wykluczano badania, do których włączano pacjentów z UC o niejasnej	W porównaniach ocenianych EV+P uwzględniono badania: • EV+P vs CTH: <i>EV-302 (Powles 2024a)</i> • EV+P vs EV: <i>EV-103</i> (kohorta K; nie podano referencji) • pozostałe badania uwzględnione w NMA: <i>IMVIGOR-130, CheckMate-901, KEYNOTE-361, DANUBE, BAYOU, LEAP-011</i>	<u>Wyniki NMA – pozycja EV+P w rankingu SUCRA [8 RCTs]:</u> • OS: 1 na 11 (SUCRA 99,9%) • PFS: 1 na 5 (SUCRA 99,9%) • ORR: 1 na 12 (SUCRA 99,5%) • AEs w ≥ 3 st.: ryzyko IS niższe niż w przypadku 3 terapii skojarzonych ICI+CTH, ale IS wyższe, niż w przypadku CTH opartej na pochodnej platyny† lub EV <u>EV+P vs CTH, efekt (95% CrI) w populacji ITT:</u> • OS: HR = 0,47 (0,38; 0,58) • PFS: HR = 0,45 (0,38; 0,54) • ORR: OR = 2,63 (2,00; 3,45) • AEs w ≥ 3 st.: OR = 0,55 (0,42; 0,73)†	Wyniki prezentowanej NMA wskazują, że w leczeniu I linii zaawansowanego UC schemat EV+P może istotnie wydużyć OS i PFS, w porównaniu z innymi terapiami ocenianymi w tej linii leczenia, skutkując również wyższym odsetkiem odpowiedzi. Częstość AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia u leczonych EV+P była wyższa niż u przyjmujących CTH opartą na platynie†, ale niższa, niż w przypadku immunoterapii skojarzonych z CTH opartej na platynie (ATE+CTH, P+CTH, NIVO+CTH). Uzyskane wyniki wskazują, że immunoterapia skojarzona z koniugatem przeciwciała-lek może stanowić optymalny wybór w leczeniu zaawansowanego UC, mając na uwadze zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo leczenia.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	histologii, oceniające leczenie neoadjuwantowe lub cytoredukcyjne, radioterapię, leczenie cytokinami lub komórkowo-genowe albo szczepionki przeciw-nowotworowe; wykluczano badania oceniające głównie QoL lub korzyści ekonomiczne <u>Ocena AMSTAR 2</u> : krytycznie niska wiarygodność			
* wartości podane w załączniku do publikacji jako logarytm naturalny z HR lub z OR w tabeli podano po przeliczeniu na HR i OR; ^ wyniki dla ORR i CR – wyłącznie w populacji ITT; † wynik porównania EV+P vs CTH w odniesieniu do AEs w ≥ 3 st. podany w źródłowej tabeli (<i>Figure 4B</i>) jest niespójny z opisem: OR = 0,55 (95% CrI: 0,42; 0,73) wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko ocenianego zdarzenia u leczonych EV+P vs CTH, niemniej wg opisu w tekście publikacji (sekcja 3.2, dyskusja i wnioski) ryzyko tego punktu końcowego było istotnie wyższe u leczonych EV+P, w porównaniu z leczonymi CTH; ‡ w tekście publikacji podano wartość prawdopodobieństwa bycia najbardziej toksyczną terapią dla EV+P równą 0,492, a na wykresie (<i>Figure 8</i>, s. 12) - wartość 0,502; # populacja z la/mUC bez względu na linię leczenia; \$ przeprowadzono również NMA, jednak z uwagi na nieodpowiednią populację (mieszaną, z uwzględnieniem pacjentów z la/mUC leczonych w późniejszych liniach), odstąpiono od raportowania jej wyników; & w treści publikacji podano wartość OR = 0,55, natomiast w suplemencie (<i>Supplementary Figure 5C</i>) – wartość OR = 0,50; £ metaanalizy przeprowadzono dla punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa, niemniej w metaanalizach punktów końcowych skuteczności dla UC uwzględniono, poza EV+P, inne schematy skojarzone, wobec czego odstąpiono od prezentacji wyników tych metaanaliz w analizie własnej (przedstawiono wyniki metaanaliz punktów końcowych bezpieczeństwa, obejmujących wyłącznie EV+P w I linii leczenia la/mUC)				

We wszystkich siedmiu analizowanych przeglądach systematycznych z metaanalizą, w których dokonano porównania terapii EV+P ze standardową CTH I linii opartą na pochodnej platyny, oceniana interwencja wykazywała istotną przewagę nad wspomnianym komparatorem. Niezależnie od zastosowanych metod statystycznych i zakresu terapii włączonych do metaanaliz, w porównaniu z CTH terapia EV+P związana była z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego (*Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*), istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od progresji (*Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*; w *Gasperoni 2024* nie oceniano PFS) oraz istotnie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (*Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*; w pozostałych nie oceniano ORR) i całkowitych odpowiedzi (*Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Yanagisawa 2025*; w pozostałych nie oceniano CR).

Biorąc pod uwagę całokształt porównań przeprowadzonych w opisywanych metaanalizach pomiędzy terapiami I linii leczenia, z uwzględnieniem schematów skojarzonych opartych na immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICI anty-PD-1/anty-PD-L1 w skojarzeniu z CTH opartą na platynie), monoterapii inhibitorami punktów kontrolnych, terapii skojarzonych z udziałem dwóch ICIs (anty-PD-1/anty-PD-L1 + anty-CTLA-4), EV+P oraz standardowej CTH, w każdej z prac terapia EV+P stanowiła najskuteczniejszą interwencję spośród wszystkich uwzględnionych. W rankingach skuteczności leczenia (SUCRA lub innym) każdej z pięciu analizowanych NMA (*Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*) terapia EV+P zajęła pierwszą pozycję w ocenie OS (na 6–11 terapii uwzględnionych w sieciach) oraz pierwszą pozycję w ocenie PFS (na 5–9 terapii uwzględnionych w sieciach), a podawane dla OS i PFS prawdopodobieństwa przewagi terapii EV+P nad wszystkimi pozostałymi interwencjami uwzględnionymi w sieciach były w przypadku obu wspomnianych punktów końcowych bliskie jedności. W odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi guza tylko w jednej z opisywanych NMA (*Hinojosa-Gonzalez 2024*) leczenie EV+P ustępowało jednemu z komparatorów – awelumabowi w monoterapii, plasując się na drugim miejscu w rankingu (na 10 terapii uwzględnionych w sieci); niemniej w czterech pozostałych metaanalizach sieciowych oceniających ten punkt końcowy (*Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*) schemat EV+P był najlepszą terapią także w ocenie ORR (wśród 6–12 uwzględnionych schematów).

W przypadku wspomnianego wyżej pośredniego porównania EV+P z awelumabem należy zauważyć, że zaprezentowane w przeglądzie *Hinojosa-Gonzalez 2024* porównanie EV+P oraz innych interwencji z terapią określoną jako „awelumab w monoterapii” budzi poważne wątpliwości metodologiczne – dane dotyczące efektywności klinicznej awelumabu zaczerpnięto z badania *JAVELIN Bladder 100* (*Powles 2020*), w którym awelumab stosowano jako leczenie podtrzymujące, wyłącznie u pacjentów, u których

nie doszło do progresji po uprzednio podanej CTH z udziałem pochodnej platyny; bezpośrednim komparatorem dla awelumabu w tym badaniu był brak leczenia podtrzymującego po CTH (tj. BSC, a nie CTH, jak błędnie podano w publikacji), natomiast randomizacja następowała po otrzymaniu CTH. Populacja badania *JAVELIN Bladder 100*, jak również moment rozpoczęcia obserwacji, był zatem odmienny niż w pozostałych badaniach uwzględnionych w omawianych metaanalizach. Autorzy żadnego z pozostałych z omawianych przeglądów systematycznych nie uznali za zasadne włączenie badania *JAVELIN Bladder 100* do wykonywanych metaanaliz porównujących terapie I linii w populacjach ITT. W pracy *Di Civita 2024* przeprowadzono dodatkową, eksploracyjną analizę, w której próbowano dokonać porównania terapii skojarzonych opartych na ICIs, w tym schematu EV+P, względem leczenia podtrzymującego awelumabem, po dopasowaniu populacji tych badań (z ramion eksperymentalnych włączonych badań wyselekcjonowano pacjentów bez progresji po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia). We wspomnianej analizie eksploracyjnej z dopasowaniem populacji terapia EV+P wykazała istotną statystycznie przewagę nad awelumabem w PFS oraz liczbową, nieistotną statystycznie przewagę w OS (przy czym należy mieć na uwadze zmniejszenie mocy statystycznej spowodowane porównaniem w podgrupie); należy również odnotować, że we wspomnianym porównaniu terapia EV+P była jednocześnie jedyną ocenianą terapią wykazującą przewagę nad awelumabem w ocenie OS.

W czterech przeglądach systematycznych z metaanalizą (*Di Civita 2024*, *Liang 2024*, *Yanagisawa 2025* i *Zhao 2024*) przeprowadzono ponadto porównawczą ocenę bezpieczeństwa EV+P (i wyodrębniono jej wyniki), niemniej zakres wspomnianej oceny był ograniczony. W przeglądzie *Di Civita 2024*, na podstawie danych z jednego RCT (*EV-302*) stwierdzono istotne zwiększenie, względem CTH, ryzyka świądu i wysypki skórnej, przy istotnie zmniejszonej częstości neutropenii i niedokrwistości. Zauważono także, że w porównaniu z innymi grupami eksperymentalnymi (ICI+CTH) w grupie EV+P odnotowano najmniej zdarzeń neutropenii, a najwięcej zdarzeń wysypki skórnej i świądu. W metaanalizie sieciowej *Liang 2024* terapia EV+P była związana z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3 stopniu nasilenia, w porównaniu z CTH i zajmowała 5 pozycję w rankingu ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego (na 9 uwzględnionych schematów I linii). W metaanalizie sieciowej *Yanagisawa 2025* terapia EV+P była związana z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w co najmniej 3 stopniu nasilenia, w porównaniu z CTH i zajmowała 2 pozycję w rankingu prawdopodobieństwa uniknięcia tego punktu końcowego (na 6 uwzględnionych schematów I linii). W przeglądzie *Zhao 2024* wyniki oceny bezpieczeństwa zostały opisane w sposób niejednoznaczny: wynik podany w tabeli z wynikami NMA wskazuje na istotnie statystycznie niższe ryzyko zdarzeń niepożądanych w co najmniej 3 stopniu nasilenia, w porównaniu z CTH, natomiast w opisie autorzy cytowanej pracy stwierdzają, że ryzyko wspomnianych zdarzeń było u leczonych EV+P istotnie niższe niż

w przypadku trzech innych terapii skojarzonych ICI+CTH, ale istotnie wyższe, niż w przypadku CTH opartej na pochodnej platyny lub EV w monoterapii. Ponadto ocena częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, uzyskana w wyniku metaanaliz pojedynczych ramion / kohort pacjentów leczonych EV+P w trzech badaniach klinicznych, dokonana w przeglądach *Villacampa 2024* i *Yajima 2025* wskazała na najczęstsze występowanie, w dowolnym stopniu nasilenia, neuropatii obwodowej wysypki / wysypki plamisto-grudkowej, zmęczenia i świądu, a w co najmniej 3 stopniu nasilenia – wysypki / wysypki plamisto-grudkowej.

We wnioskach autorzy wszystkich opisywanych metaanaliz porównawczych konsekwentnie wskazują EV+P jako terapię najskuteczniejszą spośród ocenianych schematów leczenia systemowego I linii nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego. Oceniana terapia wykazywała istotną statystycznie przewagę w ocenie OS, PFS i ORR nie tylko nad standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, ale również nad zróżnicowanymi kombinacjami immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (anty-PD-1/PD-L1) z chemioterapią, podwójną immunoterapią (anty-PD-1/PD-L1 + anty-CTLA-4) i immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii. Podjęta przez autorów jednego z przeglądów próba skorygowanego porównania EV+P z leczeniem podtrzymującym awelumabem w monoterapii, przy pewnych ograniczeniach metodologicznych, również sugerowała na wyższą skuteczność EV+P.

Wśród uwzględnionych w opisanych wyżej przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające EV+P w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym. Do każdej z opisanych metaanaliz włączono RCT *EV-302*, porównujące bezpośrednio ocenianą terapię z CTH opartą na pochodnej platyny (cis- lub karboplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną), a do metaanaliz *Villacampa 2024*, *Yajima 2025* i *Zhao 2024* także badanie *EV-103* (wyłącznie kohorta K – RCT porównujące bezpośrednio EV+P z EV w monoterapii lub również pojedyncza kohorta DE/A – bez grupy kontrolnej). Zarówno badanie *EV-302*, jak i kohorty DE/A i K z badania *EV-103* zostały włączone do przeglądu własnego, przy czym ze wspomnianego badania *EV-103* kohorty K w ekstrakcji pominięto dane pochodzące z ramienia EV w monoterapii, nie stanowiącego w I linii leczenia odpowiedniego komparatora dla terapii skojarzonej EV+P. W przeglądach *Monteiro 2024* i *Yanagisawa 2025* wyniki badania *EV-302* pochodziły z doniesienia konferencyjnego *Powles 2023*, które zostało wykluczone z analizy własnej ze względu na odnalezienie w wyszukiwaniu własnym opublikowanej w 2024 roku recenzowanego artykułu pełnotekstowego, zawierającego te same wyniki (*Powles 2024a*); podobnie w przypadku danych źródłowych do badania *EV-103*, nie wszystkie doniesienia konferencyjne raportowane w opublikowanych

przeglądach zostały włączone do przeglądu własnego, niemniej wszystkie zostały poddane weryfikacji w toku systematycznego wyszukiwania i selekcji (w przypadku odnalezienia tych samych danych/wyników w publikacji pełnotekstowej doniesienie konferencyjne było wykluczane z przeglądu). Ponadto w przeglądzie własnym, z uwagi na szerszy zakres predefiniowanych punktów końcowych oraz późniejszą datę wyszukiwania w porównaniu do wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniono szerszy niż w omówionych przeglądach zakres wyników z badań opublikowanych (m. in. dodatkowe doniesienia z badania *EV-302*, opisujące wyniki oceny QoL).

Pozostałe włączone przeglądy systematyczne, pomimo uwzględnienia w nich badań klinicznych oceniających EV+P w ocenianym wskazaniu, oceniono jako niewnoszące do analizy klinicznej istotnych informacji dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego; w skrócie wspomniane prace podsumowano poniżej:

- *Cerrato 2024* (przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową) – w przeprowadzonych metaanalizach sieciowych szacowano różnice pomiędzy płciami dla szerokiej grupy terapii (immunoterapii i koniugatów lek-przeciwciała) w populacji pacjentów z rakiem urotelialnym lub rakiem nerki; wyniki dotyczące potencjalnych różnic w skuteczności EV+P pomiędzy kobietami a mężczyznami (OS, ORR) były nieistotne statystycznie, przy nieznacznej, liczbowej przewadze w OS mężczyzn nad kobietami; dla EV+P w I linii miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego uwzględniono badania *EV-103* i *EV-302*, włączone również do analizy własnej; nie szacowano odrębnych, zmetaanalizowanych wskaźników efektywności klinicznej dla EV+P.
- *Liang 2025* (przegląd systematyczny z metaanalizą IPD zrekonstruowanych z opublikowanych krzywych Kaplana-Meiera) – cel pracy określono jako ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PD-1/PD-L1 w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią z udziałem pochodnych platyny; jakkolwiek w rzeczywistości do przeglądu włączano populacje pacjentów określanych jako niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, w tym kohortę K z badania *EV-103*. Schemat EV+P włączono do łącznej metaanalizy schematów zdefiniowanych jako „podwójna immunoterapia” (błędnie); nie szacowano odrębnych, zmetaanalizowanych wskaźników efektywności klinicznej dla EV+P. We wnioskach autorzy badania stwierdzają, że inhibitory PD-1/PD-L1 mogą być stosowane jako bezpieczna opcja leczenia u chorych niekwalifikujących się do chemioterapii platynowej, odnotowując również wyższą, w porównaniu ze standardową CTH, skuteczność schematu EV+P.
- *Maiorano 2024* (przegląd systematyczny z klasyczną metaanalizą przeprowadzoną metodami Mantela-Haenszela i DerSimoniana-Lairda) – celem analizy była ocena związku stopnia ekspresji

PD-L1 z ORR i OS pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych z udziałem immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (ICIs); włączono badania, w których ICIs stosowano w różnych schematach (monoterapia, leczenie skojarzone) i w różnych liniach leczenia, w tym dwa badania oceniające EV+P u wcześniej nieleczonych pacjentów (*EV-103* i *EV-302*, włączone również do analizy własnej); ogółem uzyskane wyniki wskazywały, że silniejsza ekspresja PD-L1 jest związana z poprawą ORR, OS i PFS u pacjentów z przerzutowym UC leczonych ICIs, lecz prawdopodobnie nie jest to wskaźnik, który mógłby być użyteczny jako biomarker predykcyjny; nie szacowano odrębnych, zmetaanalizowanych wskaźników efektywności klinicznej dla EV+P i nie przedstawiono odrębnych wniosków dotyczących tej terapii.

- *Bantounou 2023, Cersosimo 2024, Daher 2024, Domb 2024, Lavoie 2021, Costa de Padua 2022, Talukder 2023* – przeglądy bez metaanaliz o zróżnicowanych zakresach, w których przytoczono opublikowane wyniki badań *EV-103* i/lub *EV-302* włączone również do analizy własnej, przy braku jakichkolwiek dodatkowych oszacowań przeprowadzonych przez autorów tych prac; ogółem wnioski dotyczące terapii EV+P w leczeniu I linii zaawansowanego raka urotelialnego w wymienionych przeglądach były pozytywne, przy czym zwracano uwagę na istotne znaczenie uważnego monitorowania i leczenia objawów toksyczności tego schematu skojarzonego.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 25 marca 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 741 trafień: 164 w Pubmed, 514 w Embase i 63 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 175 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 566 pozycji, spośród których 543 wykluczono na tym etapie – 12 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 114 było doniesieniami konferencyjnymi, a 283 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 79 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 29 oceniało niewłaściwą interwencję, a 26 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 23 publikacje, spośród których 19 nie spełniło przyjętych kryteriów selekcji. Wśród wykluczonych publikacji w 15 opisano badania oceniające niewłaściwą interwencję, w 1 oceniono punkty końcowe inne niż poszukiwane, a 3 stanowiły opracowania wtórne.

W wyniku opisanego wyżej procesu selekcji zidentyfikowano 4 publikacje pełnotekstowe spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w których przedstawiono wyniki 1 badania klinicznego z randomizacją, porównującego ocenianą interwencję z właściwym komparatorem oraz 2 badań klinicznych bez właściwej grupy kontrolnej. Następnie przeprowadzono wyszukiwanie doniesień konferencyjnych do włączonych badań, jak również innych źródeł (rekordy rejestrów badań klinicznych, dane rejestracyjne) zawierających dodatkowe dane, które nie zostały ujęte w pełnotekstowych publikacjach – w ten sposób do przeglądu zakwalifikowano 10 doniesień konferencyjnych i 3 dokumenty opracowane w związku z procedurami rejestracyjnymi prowadzonymi przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Łącznie do analizy klinicznej włączono 18 publikacji źródłowych, w tym 4 artykuły pełnotekstowe, zawierające oryginalne wyniki badań pierwotnych, 10 doniesień konferencyjnych i 3 publikacje innego typu; ponadto w wyniku kontaktu z podmiotem odpowiedzialnym (Zleceniodawcą) otrzymano 1 dokument niepublikowany, w którym zidentyfikowano dodatkowe dane, niezawarte w publicznie dostępnych źródłach – został on również włączony do przeglądu.

Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych prezentowały wyniki następujących badań:

- 1 badanie kliniczne z randomizacją, bezpośrednio porównujące terapię skojarzoną EV+P ze standardową chemioterapią z udziałem pochodnej platyny (CTH): EV-302 – publikacja

pełnotekstowa *Powles 2024a*, doniesienia konferencyjne *Bedke 2024*, *Van Der Heijden 2024*, *Gupta 2024a* (+ prezentacja *Gupta 2024b*), *Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*, *Powles 2025* (abstrakt konferencyjny + prezentacja); niepublikowany raport techniczny prezentujący założenia o dane wejściowe do modelu efektywności kosztów (*CEA TR 2025*);

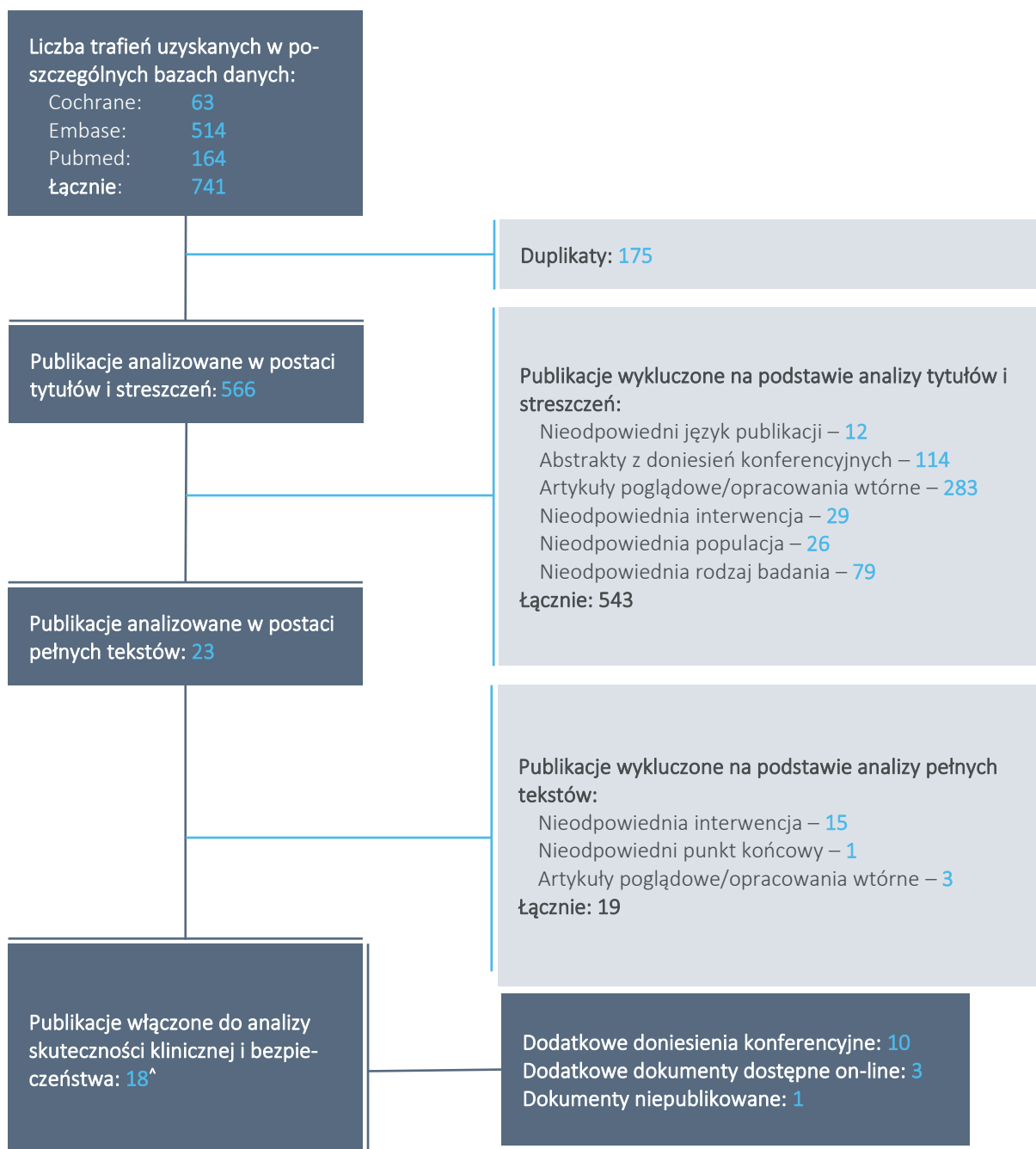
- 2 badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej, oceniające leczenie skojarzone EV+P – kohorty DE/A i K, stanowiące odrębne części wielokohortowego badania *EV-103*:
 - dla kohorty DE/A: publikacja pełnotekstowa: *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne: *Friedlander 2021a* (+ poster *Friedlander 2021b*), *Gupta 2023* i *Rosenberg 2024a* (+ poster *Rosenberg 2024b*);
 - dla kohorty K: publikacje pełnotekstowe: *O'Donnell 2023a* i *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne: *Friedlander 2023a* (+ prezentacja *Friedlander 2023b*).

Dodatkowe informacje dotyczące wymienionych badań, nieuwzględnione w pozostałych zidentyfikowanych źródłach, były dostępne w 3 dokumentach opracowanych w związku z procedurami rejestracyjnymi ocenianej terapii prowadzonymi przez EMA (*EPAR Padcev 2024*, *EPAR Keytruda 2024*) i FDA (*Brave 2024*).

Listy publikacji pełnotekstowych i publikacji innych typów włączonych do analizy klinicznej oraz listę publikacji pełnotekstowych wykluczonych na etapie analizy pełnych tekstów – z przyczynami wykluczenia każdego artykułu, zamieszczono w załączniku.

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono na diagramie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



[^] w tym: 4 artykuły pełnotekstowe, zawierające oryginalne wyniki badań + 10 doniesień konferencyjnych + 4 publikacje innego typu.

5 Enfotumab wedotyny + pembrolizumab (EV+P) *versus* standardowa chemioterapia oparta na pochodnej platyny (CTH) – badanie z randomizacją EV-302

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją spełniające przyjęte kryteria włączenia, w którym ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem. Zidentyfikowane badanie EV-302 (KEYNOTE-A39) było wieloośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbą kliniczną III fazy, bez zaślepienia, z aktywnie leczoną grupą kontrolną. Celem badania EV-302 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny (EV) w skojarzeniu z pembrolizumabem (terapia skojarzona EV+P), w porównaniu ze stosowaniem standardowej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny (CTH), u chorych na uprzednio nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego.

Najważniejsze dane i wyniki uzyskane w badaniu EV-302 zostały wyekstrahowane z publikacji głównej – Powles 2024a (analiza z datą odcięcia 08.08.2023 r.) oraz udostępnionych w załączeniu do publikacji głównej protokołu badania (wersja ze zmianami nr 8, z dnia 15.02.2023 r.) i planu analizy statystycznej (wersja ze zmianami nr 8, z dnia 22.06.2023 r.). Dodatkowe pierwotne dane zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych, prezentujących: dodatkowe analizy skuteczności i bezpieczeństwa EV+P w podgrupie pacjentów wyjściowo kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (Bedke 2024) i w podgrupie pacjentów wyjściowo niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (Van Der Heijden 2024), wyniki oceny punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs) i jakości życia (QoL; Gupta 2024a, Gupta 2024b), wyniki eksploracyjnej analizy znaczenia potencjalnego biomarkera prognostycznego związanego z mechanizmem działania EV – ekspresji nektyny-4 (Powles 2024b), dodatkowe analizy w podgrupie obejmującej kraje azjatyckie (Kikuchi 2024) oraz wyniki dodatkowej analizy w obserwacji wydłużonej o kolejne 12 miesięcy, wraz z eksploracyjną analizą skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (Powles 2025); w Europejskich Publicznych Sprawozdaniach Oceniających dla produktów Padcev (EPAR Padcev 2024) i Keytruda (EPAR Keytruda 2024) – uzupełniające dane dotyczące metodyki, charakterystyki analizowanej populacji pacjentów, skuteczności i bezpieczeństwa; oraz w publikacji podsumowującej dane kliniczne stanowiące podstawę rejestracji schematu EV+P w USA, obejmującej dodatkowe analizy eksploracyjne wykonane przez FDA (Brave 2024). Ponadto z danych niepublikowanych, udostępnionych przez Zleceniodawcę analizy, zaczerpnięto

[redacted] (CEA TR 2025). Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych źródeł i pochodzących z nich danych.

Tabela 7. Badania z randomizacją – uwzględnione źródła danych, EV+P vs CTH: EV-302.

Publikacja/inne źródło	Data odcięcia danych	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Dane ekstrahowane do analizy własnej
Publikacje pełnotekstowe			
Powles 2024a (protokół i SAP w załącznikach)	08.08.2023	17,2	Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa z pierwszej zaplanowanej analizy śródkresowej, uznanej za analizę końcową: OS, PFS (BICR), ORR (BICR; z uwzględnieniem BOR), DoR (BICR), TTR, TTPP, TEAEs, TRAEs; predefiniowane analizy w podgrupach; metodyka badania
Doniesienia konferencyjne			
Bedke 2024	08.08.2023	17,2	Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną
Van Der Heijden 2024	08.08.2023	17,2	Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną
Gupta 2024a, Gupta 2024b	08.08.2023	17,2	Dodatkowe wyniki oceny PROs/QoL
Kikuchi 2024	08.08.2023	15,6	Dodatkowe analizy w podgrupie obejmującej kraje azjatyckie
Powles 2024b	08.08.2023	17,2	Eksploracyjna analiza znaczenia ekspresji nektyny-4 w tkance guza nowotworowego dla skuteczności EV+P (analiza podgrup)
Powles 2025	08.08.2024	29,1	Dodatkowa, eksploracyjna analiza skuteczności (OS, PFS [BICR], DoR [BICR], ORR [BICR] z uwzględnieniem BOR) i bezpieczeństwa (TRAEs, AESIs) w obserwacji wydłużonej o kolejne 12 miesięcy; analizy w podgrupach; eksploracyjna analiza skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych, u których uzyskano potwierdzoną CR
Dane z procedur rejestracyjnych			
EPAR Padcev 2024	08.08.2023	17,2	Uzupełniające informacje dotyczące metodyki i dodatkowe dane liczbowe z podsumowania analizy wyników badania EV-302 przez EMA w procedurze poszerzenia rejestracji produktu leczniczego Padcev
EPAR Keytruda 2024	08.08.2023	17,2	Uzupełniające informacje dotyczące metodyki i dodatkowe dane liczbowe z podsumowania analizy wyników badania EV-302 przez EMA w procedurze poszerzenia rejestracji produktu leczniczego Keytruda
Brave 2024	08.08.2023	17,2	Analizy eksploracyjne przeprowadzone przez FDA w celu oceny wpływu dostępności dodatkowych terapii na skuteczność EV+P w procedurze rejestracyjnej tej terapii w USA – dodatkowe analizy w podgrupach pacjentów (1) randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym oraz (2) randomizowanych po rejestracji enfortumabu wedotyny w dalszej linii leczenia
Dane niepublikowane, pozyskane od Zleceniodawcy			
CEA TR 2025	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Pacjentów włączonych do badania EV-302 przydzielono losowo w stosunku 1:1 do dwóch równoległych grup, w których stosowano terapię skojarzoną EV+P lub standardową CTH z udziałem pochodnej platyny – w grupie kontrolnej pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną otrzymywali gemcytabinę

Padcev® (enfortumab wedotyny)

w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami

w skojarzeniu z cisplatyną (schemat GemCis), a pacjenci niekwalifikujący się do podania cisplatyny – gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatiną (schemat GemCarbo). W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji choroby (progresja kliniczna lub progresja potwierdzona przez BICR), rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (CTH – 6 cykli; pembrolizumab – 35 cykli; EV – nie określono maksymalnej liczby cykli). Ponadto u pacjentów w grupie CTH dozwolone było zastosowanie po chemioterapii leczenia podtrzymującego (np. awelumabem) w ośrodkach/regionach, w których takie leczenie było dostępne. *Cross-over* z grupy kontrolnej do grupy EV+P nie było dozwolone.

W protokole badania *EV-302* zdefiniowano dwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji (PFS; ang. *Progression-Free Survival*; ocena progresji w ramach *Blinded Independent Central Review* [BICR]) i przeżycie całkowite (OS; ang. *Overall Survival*). Drugorzędowymi punktami końcowymi także poddanymi formalnej analizie statystycznej (w kolejności i wg warunków określonych w predefiniowanej hierarchii testowania hipotez statystycznych) były: odpowiedź na leczenie (ORR; ang. *Overall Response Rate*; ocena BICR), czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP; ang. *Time To Pain Progression*) oraz zmiana nasilania najgorszego bólu (ocena w kwestionariuszu *Brief Pain Inventory – Short Form* [BPI-SF]). Jako inne drugorzędowe oraz eksploracyjne punkty końcowe zdefiniowano również, między innymi, odsetek pacjentów z kontrolą choroby (DCR; ang. *Disease Control Rate*), czas trwania odpowiedzi (DoR; ang. *Duration of Response*), punkty końcowe oparte na ocenie odpowiedzi lub progresji w ocenie badacza oraz jakość życia w kwestionariuszach *European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Core 30* (EORTC-QLQ-C30) i EQ-5D-5L. Szczegółowej ocenie poddano także bezpieczeństwo leczenia, na podstawie częstości, nasilenia, ciężkości i związku z leczeniem obserwowanych zdarzeń niepożądanych (AEs; ang. *Adverse Events*) oraz konieczności przerwania leczenia z powodu AEs.

Badanie *EV-302* było prowadzone w schemacie *event-driven*. W protokole zaplanowano przeprowadzenie analizy końcowej PFS oraz dwóch analiz OS – analizy śródkresowej OS (dokonywanej w momencie analizy końcowej PFS) oraz analizy końcowej OS. Analizę PFS zaplanowano po wystąpieniu ok. 526 zdarzeń PFS lub 356 zdarzeń OS w populacji ITT, a końcową analizę OS – po wystąpieniu ok. 489 zdarzeń OS. Przeprowadzona analiza śródkresowa OS wykazała spełnienie predefiniowanych kryteriów przewagi EV+P nad CTH, co zgodnie z protokołem doprowadziło do wykonania analizy końcowej wyników (analiza z datą odcięcia 08.08.2023 r., wyniki opublikowane pełnotekstowo). Wobec tego wspomniana analiza śródkresowa stanowi analizę główną (kończącą) wyników badania. Mediana okresu obserwacji w analizie głównej wyniosła 17,2 miesiąca. Po upływie 12 miesięcy od daty odcięcia danych do analizy

głównej przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności i bezpieczeństwa, w wydłużonym okresie obserwacji (analiza z datą odcięcia 08.08.2024 r., wyniki zaprezentowane na konferencji *ASCO Genitourinary Cancers Symposium* w lutym 2025 roku). Mediana okresu obserwacji w analizie przeprowadzonej w wydłużonym okresie obserwacji wyniosła 29,1 mies. (około 2,5 roku).

Analizy punktów końcowych skuteczności prowadzono zgodnie z regułą *intention-to-treat*, w populacji pacjentów poddanych randomizacji, w grupach zgodnych z wynikami losowania (populacja ITT), w przypadku wyników związanych z oceną odpowiedzi na leczenie (ORR, DCR, DoR) – ograniczonej do pacjentów, u których ocena odpowiedzi wg kryteriów RECIST (wersja 1.1) była możliwa do przeprowadzenia (RES; ang. *Response Evaluable Set*). Populację oceny PROs stanowili pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu i odpowiedzieli wyjściowo na co najmniej jedno pytanie w danym kwestionariuszu/domenie/pytaniu oceny PROs (liczebność tej populacji była zróżnicowana, w zależności od ocenianego parametru). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu (SAF; ang. *Safety Analysis Set*), w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (ang. *As Treated*).

Szczegółową charakterystykę badania EV-302 zamieszczono w załączniku (rozdz. 14.9). W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące jego metodyki.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.

Charakterystyka	Opis†
Hipoteza badawcza	Przewaga (ang. <i>superiority</i>) EV+P nad CTH, testowana wg następującej hierarchii: PFS i OS (równolegle) → ORR → TTPP → zmiana nasilenia najgorszego bólu
Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	IIA/3 (R2; B0; W1)
Okres obserwacji	Analiza główna: mediana: 17,2 (zakres: 0; 37)^ miesiąca Analiza po dodatkowych 12 miesiącach: 29,1 (95% CI: 28,5; 29,9) miesiąca
Moc statystyczna	≥90% moc wykrycia różnicy pomiędzy grupami EV+P vs CTH w PFS i OS przy wartości alfa na poziomie, odpowiednio, 0,005 i 0,045 w testach obustronnych, pod warunkiem wystąpienia w badaniu co najmniej 526 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (analiza PFS) oraz co najmniej 489 zgonów (analiza OS). Na podstawie przeprowadzonych oszacowań zaplanowano włączenie do badania około 860 pacjentów (po 430 pacjentów w każdej z grup).
Liczebność grup (EV+P vs CTH)	ITT: 886 (442 vs 444) RES (BICR): 878 (437 vs 441) RES (badacz): 883 (441 vs 442)† PROs: 731 (376 vs 355)^ SAF: 873 (440 vs 433)
Typ analiz	<u>Analiza skuteczności:</u> • OS, PFS: analiza w populacji wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, wg reguły ITT

Charakterystyka	Opis†								
	• ORR, DCR: analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, w której możliwa była ocena odpowiedzi, tj. z chorobą wyjściowo mierzalną (RES; ang. <i>Response-Evaluable Population</i>), wg reguły ITT • DoR, TTR: analiza w populacji pacjentów RES, u pacjentów, którzy uzyskali potwierdzoną odpowiedź (CR lub PR), wg reguły ITT • PROs/QoL: analiza w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu i odpowiedzieli na co najmniej 1 pytanie w kwestionariuszach, wg reguły ITT <u>Analiza bezpieczeństwa:</u> w populacji pacjentów, którzy przyjęli dowolną dawkę badanego leku, wg reguły <i>As Treated</i> (SAF; ang. <i>Safety Population</i>) <u>Analizy w subpopulacjach (predefiniowane):</u> w protokole badania predefiniowano analizy OS, PFS i ORR w podgrupach wyróżnionych wg: czynników stratyfikacji (możliwość zastosowania cisplatyny, ekspresja PD-L1, przerzuty w wątrobie); wieku; regionu; płci; rasy; oceny ECOG; obecności przerzutów trzewnych; pierwotnego umiejscowienia guza; czynności nerek <u>Analizy wrażliwości:</u> w protokole badania predefiniowano analizy wrażliwości dla OS i PFS <tr> <td>Liczba ośrodków</td><td>185 ośrodków w 25 krajach świata (w tym Polska†)</td></tr> <tr> <td>Sponsor</td><td>Astellas Pharma US, Merck Sharp and Dohme, Seagen</td></tr> <tr> <td colspan="2">^ całkowita populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na ≥1 pytanie w ≥1 kwestionariuszu oceny PROs/QoL w badaniu; populacja oceny PROs różniła się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi kwestionariuszami/domenami/itemami (EPAR Padcev 2024);</td></tr> <tr> <td colspan="2">† analizy punktów końcowych opartych na ocenie odpowiedzi w ocenie badacza były zaplanowane w protokole, jednak w dostępnych źródłach nie zidentyfikowano wyników tych analiz</td></tr>	Liczba ośrodków	185 ośrodków w 25 krajach świata (w tym Polska†)	Sponsor	Astellas Pharma US, Merck Sharp and Dohme, Seagen	^ całkowita populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na ≥1 pytanie w ≥1 kwestionariuszu oceny PROs/QoL w badaniu; populacja oceny PROs różniła się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi kwestionariuszami/domenami/itemami (EPAR Padcev 2024);		† analizy punktów końcowych opartych na ocenie odpowiedzi w ocenie badacza były zaplanowane w protokole, jednak w dostępnych źródłach nie zidentyfikowano wyników tych analiz	
Liczba ośrodków	185 ośrodków w 25 krajach świata (w tym Polska†)								
Sponsor	Astellas Pharma US, Merck Sharp and Dohme, Seagen								
^ całkowita populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na ≥1 pytanie w ≥1 kwestionariuszu oceny PROs/QoL w badaniu; populacja oceny PROs różniła się nieznacznie pomiędzy poszczególnymi kwestionariuszami/domenami/itemami (EPAR Padcev 2024);									
† analizy punktów końcowych opartych na ocenie odpowiedzi w ocenie badacza były zaplanowane w protokole, jednak w dostępnych źródłach nie zidentyfikowano wyników tych analiz									

Do badania włączono 886 pacjentów, których poddano następnie randomizacji do grupy leczonej EV+P (N = 440) lub otrzymującej CTH (n = 433). Odpowiednio 99,5% i 97,5% chorych w grupach EV+P i CTH rozpoczęło leczenie przypisane w badaniu. W grupie kontrolnej najwięcej pacjentów nie rozpoczęło przypisanej CTH ze względu na wycofanie się z badania po poznaniu wyniku randomizacji (n = 7; 1,6%), a w grupie EV+P nie było jednej, dominującej przyczyny nierozpoczęcia leczenia. Porównując proporcje pacjentów, którzy ukończyli leczenie, przedwcześnie przerwali leczenie oraz pozostających w leczeniu w dniu odcięcia danych do analizy w porównywanych należy mieć na uwadze, że oceniane leczenie EV+P było planowane jako terapia długotrwała, prowadzona do progresji, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności, w przypadku której maksymalna liczba cykli została wyznaczona tylko dla pembrolizumabu (35 3-tygodniowych cykli), natomiast w grupie kontrolnej maksymalna liczba podań każdego ze stosowanych schematów CTH została ustalona na 6 3-tygodniowych cykli. Odpowiednio do wspomnianej specyfikacji porównywanych terapii mediana czasu trwania leczenia była znacznie dłuższa w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: odpowiednio 9,4 vs 4,1 miesiąca; 12 vs 6 podanych cykli (szczegółowe dane dotyczące czasu leczenia poszczególnymi lekami – patrz rozdz. 5.3). Obserwowane różnice pomiędzy grupami EV+P i CTH w odsetkach pacjentów, którzy w dniu odcięcia danych do analizy „ukończyli leczenie” (ang. „*completed treatment*”; odpowiednio 1,8% vs 55,0%), przerwali leczenie (62,5% vs 42,6%),

w szczególności tych pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu progresji choroby (34,6% vs 16,4%) lub z powodu zdarzenia niepożądanego (21,9% vs 14,0%), są, w świetle opisanych różnic w maksymalnym czasie trwania terapii, oczekiwane. W dniu odcięcia danych do analizy głównej 32,6% pacjentów w grupie EV+P kontynuowało leczenie, podczas gdy w grupie CTH nie był już leczony żaden pacjent; w analizie przeprowadzonej po kolejnych 12 miesiącach od daty odcięcia w analizie głównej przypisane leczenie EV+P jeszcze 12% pacjentów w grupie EV+P kontynuowało przypisane leczenie. Dysproporcja pomiędzy porównywanymi grupami wystąpiła również w odsetkach pacjentów, u których przerwano leczenie decyzją lekarza (2,0% vs 6,3%), natomiast częstość wycofywania się pacjentów z leczenia decyzją własną była w obu grupach zbliżona (5,0% vs 5,4%).

W obu ramionach badania najczęściej notowaną przyczyną przerwania obserwacji w badaniu był zgon, częstszy w grupie kontrolnej (EV+P vs CTH, odpowiednio, 29,9% vs 50,9%), dysproporcja ta wynika zatem z różnic w efektywności klinicznej porównywanych terapii. Odsetki pacjentów utraconych z obserwacji z powodu wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu lub z innej przyczyny były niskie i zbliżone w obu ramionach badania (odpowiednio 2,7% vs 3,2% oraz 0,5% vs 0,2%; łącznie 3,2% vs 3,4%).

Ocenę najważniejszych punktów końcowych skuteczności (PFS, OS) przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Oceny odpowiedzi wg kryteriów RECIST (wersja 1.1) oraz oceny bezpieczeństwa dokonano w populacjach obejmujących powyżej 97% liczb pacjentów wyjściowo włączonych do każdej z grup. Populacja oceny PROs zawierała natomiast >80% pacjentów poddanych randomizacji. W analizie głównej i w analizie przeprowadzonej w wydłużonym okresie obserwacji poszczególne zestawy danych (ITT, RES, SAF) obejmowały te same grupy pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące przepływu pacjentów w badaniu EV-302 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.

Populacja	EV+P	CTH
Pacjenci poddani screeningowi, n	1297	
Pacjenci poddani randomizacji, n	886	
	442 [^]	444 [^]
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, n (%*)	440 (99,5%)	433 (97,5%) [#]
Pacjenci, którzy nie rozpoczęli leczenia, n (%*)	2 (0,5%)	11 (2,5%)
• randomizacja w wyniku błędu systemu IRT	1 (0,2%)	1 (0,2%)
• cholestaza z żółtaczką (st. 3) i ciężka małopłytkowość	1 (0,2%)	0
• niespełnienie kryterium CrCl	0	1 (0,2%)

Populacja	EV+P	CTH
• <i>progresja choroby</i>	0	1 (0,2%)
• <i>decyzja lekarza</i>	0	1 (0,2%)
• <i>decyzja pacjenta</i>	0	7 (1,6%)
Analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.)		
Pacjenci, którzy ukończyli leczenie, n (%)	8 (1,8%)	244 (55,0%)
Pacjenci, którzy przerwali leczenie, n (%)	288 (65,2%)	189 (42,6%)
• <i>progresja choroby</i>	153 (34,6%)	73 (16,4%)
• <i>zdarzenie niepożądane</i>	97 (21,9%)	62 (14,0%)
• <i>decyzja lekarza</i>	9 (2,0%)	28 (6,3%)
• <i>decyzja pacjenta</i>	22 (5,0%)	24 (5,4%)
• <i>inna przyczyna</i>	7 (1,6%)	2 (0,5%)
Pacjenci pozostający w leczeniu, n (%)	144 (32,6%)	0
Pacjenci, którzy przerwali udział w badaniu, n (%) [†]	146 (33,0%)	241 (54,3%)
• <i>wycofanie się pacjenta z badania[†]</i>	12 (2,7%)	14 (3,2%)
• <i>utrata z obserwacji[†]</i>	2 (0,5%)	1 (0,2%)
• <i>zgon[†]</i>	132 (29,9%)	226 (50,9%)
Populacja w analizie OS i PFS [ITT], n (%)	442 (100%)	444 (100%)
Populacja, w której możliwa była ocena odpowiedzi [RES], n (%)	437 (98,9%)	441 (99,3%)
Populacja w analizie PROs, n (%)	376 (85,1%)	355 (80,0%)
Populacja w analizie bezpieczeństwa [SAF], n (%)	440 (99,5%)	433 (97,5%)
Analiza w okresie obserwacji wydłużonym o 12 miesięcy (data odcięcia: 08.08.2024 r.)		
Pacjenci pozostający w leczeniu, n (%)	54 (12%)	0
Pacjenci pozostający w badaniu, n (%)	218 (49%)	131 (30%)
Populacja w analizie OS i PFS [ITT], n (%)	442 (100%)	444 (100%)
Populacja, w której możliwa była ocena odpowiedzi [RES], n (%)	437 (98,9%)	441 (99,3%)
Populacja w analizie bezpieczeństwa [SAF], n (%)	440 (99,5%)	433 (97,5%)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

[^] podstawa procentowania w kolumnie;

[†] informacje dostępne w *EPAR Padcev 2024*;

≥1 cykl przypisanej CTH otrzymało 94,0% pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną i 97,6% pacjentów zakwalifikowanych do CTH opartej na karboplatynie

Badanie EV-302 jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

Z uwagi na prawidłową metodę randomizacji, dokładny opis pacjentów utraconych z badania, przy braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego, jakość badania została oceniona w skali Jadad na 3

punkty na 5 możliwych do uzyskania. Ocenę w skali Jadad wraz z komentarzami podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena jakości badań z randomizacją w skali Jadad, EV+P vs CTH: EV-302.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja w stosunku 1:1		
Centralna randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>).		
Randomizacja	Stratyfikacja:	2/2
	• możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatyną (tak vs nie); • ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥ 10] vs niska [CPS < 10]); • obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie).	
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (<i>open-label</i>); zastosowano inne środki zmniejszające ryzyko błędu systematycznego mogącego wynikać z braku zaślepienia:	0/2
	• analizy z podziałem na grupy interwencyjną i kontrolną do momentu zamknięcia bazy danych były dokonywane wyłącznie w ramach monitorowania bezpieczeństwa, na potrzeby niezależnej komisji monitorującej (ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>), przez zewnętrznego usługodawcę; • oceny I-rzędowego punktu końcowego przeżycia bez progresji oraz odpowiedzi dokonywała niezależna, centralna komisja (BICR; ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>), w oparciu o kryteria RECIST, wersja 1.1.	
Wykluczenia	Podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania.	1/1

Pogłębioną ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*. Wyniki oceny dla najważniejszych punktów końcowych lub kategorii punktów końcowych – o największej istotności klinicznej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*, EV+P vs CTH: EV-302.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Selektywna publikacja wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Odpowiedź na leczenie (ORR)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP)	Niskie	Niskie	Średnie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Zdarzenia niepożądane (TEAEs, TRAEs)	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

W badaniu EV-302 przeprowadzono poprawną randomizację do porównywanych grup, z zachowaniem utajenia alokacji. Pacjentów przydzielano do grup w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem wyniku kwalifikacji do leczenia cisplatyną, ekspresji PD-L1 i obecności przerzutów w wątrobie. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów ani personelu medycznego, natomiast ocena odpowiedzi na leczenie (w tym progresji) była dokonywana przez niezależną, zaślepioną komisję (BICR). W populacji ITT porównywane grupy EV+P i CTH były zbliżone w zakresie większości analizowanych charakterystyk wyjściowych, co wskazuje na powodzenie procesu randomizacji. Populacje SAF (ocena bezpieczeństwa) i RES (ocena odpowiedzi) nie odbiegały w sposób istotny od populacji ITT. Z kolei braki danych w analizie wyników oceny PROs/QoL i związane z tym zawężenie populacji analiz PROs/QoL (w szczególności w związku z różnicami w odsetku pacjentów przeżywających i mogących wypełnić kwestionariusze w porównywanych ramionach badania) uznano za czynnik zwiększający ryzyko błędów systematycznych. Analizę wyników przeprowadzono z zachowaniem reguły ITT w odniesieniu do punktów końcowych skuteczności, natomiast w analizach wyników bezpieczeństwa pacjentów grupowano zgodnie z otrzymanym leczeniem. W pomiarach wyników stosowano powszechnie uznane narzędzia i kryteria, niemniej tylko ocena OS mogła zostać uznana za całkowicie obiektywną. W przypadku żadnego z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono przesłanek selektywnej publikacji wyników.

Szczegółowe wyniki oceny poszczególnych aspektów oceny ryzyka błędów systematycznych dla każdego z ocenionych punktów końcowych zamieszczono w załączniku (rozdz. 14.10). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako „niskie” we wszystkich analizowanych domenach w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), stanowiących pierwszorzędowe punkty końcowe badania, a także w odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego – odpowiedzi na leczenie (ORR). W ocenie wiarygodności najważniejszego punktu końcowego reprezentującego ocenę PROs/QoL, tj. czasu do progresji dolegliwości bólowych (TTPP), ogólne ryzyko *bias* zostało ocenione jako „wysokie” z powodu zwiększenia ryzyka błędu w domenę pomiaru wyniku (brak zaślepienia pacjenta oceniającego swój stan mógł wpływać na wynik tej oceny) i w domenę ryzyka błędu wynikającego z brakujących danych (stosunkowo wysokie i zróżnicowane odsetki pacjentów, którzy nie wypełnili kwestionariusza – 15,4% vs 20,0% pacjentów w grupach EV+P vs CTH). Należy przy tym mieć na uwadze, że na utratę pacjentów z oceny PROs/QoL miała wpływ między innymi różnica w przeżywalności pacjentów, związana z wyższą skutecznością EV+P, w porównaniu z CTH (istotnie statystycznie wyższe OS). W odniesieniu do oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych algorytm wskazał na średnie ryzyko błędu systematycznego, z uwagi na niepełną obiektywność pomiaru.

Wynik oceny ryzyka *bias* w badaniu EV-302 podsumowano graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 2. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*, EV+P vs CTH: EV-302.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w badaniu EV-302 zostały szczegółowo opisane w protokole badania i załączniku do publikacji z głównymi wynikami badania (Powles 2024a).

Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego (la/mUC), którzy nie otrzymali jeszcze żadnej terapii systemowej w tym stadium zaawansowania nowotworu, kwalifikujących się do leczenia systemowego z udziałem pochodnej platyny. Pacjenci, u których stosowano uprzednio chemioterapię neoadiuwantową lub adiuwantową, mogli zostać włączeni do badania pod warunkiem wystąpienia nawrotu nowotworu po co najmniej roku od zakończenia wspomnianego leczenia. Wymagano obecności choroby mierzalnej wg kryteriów RECIST v1.1. (w przypadku pacjentów po wcześniejszej radioterapii radykalnej: choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v1.1 poza polem napromieniania lub jednoznaczna progresja nowotworu po zakończeniu radioterapii).

Włączano pacjentów dorosłych, z adekwatną wydolnością narządową i hematologiczną oraz oceną stanu sprawności ECOG 0–2, przy czym chorzy z oceną ECOG 2 musieli spełniać dodatkowe kryteria kwalifikacji (hemoglobina ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, NYHA <III).

Do badania nie włączano chorych, którzy byli wcześniej leczeni enfortumabem wedotyny lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometyloaurystynie E (MMAE), jak również pacjentów,

którzy otrzymywali już leczenie inhibitorem PD-1 lub PD-L1 z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego. Wykluczano także pacjentów z wyjściowo występującą, neuropatią czuciową lub ruchową w ≥ 2 stopniu nasilenia, utrzymującymi się, istotnymi objawami toksyczności wcześniej stosowanego leczenia, aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), niekontrolowaną cukrzycą, jak również chorych z aktywnym zapaleniem lub owrzodzeniem rogówki.

Szczegółowy wykaz kryteriów selekcji pacjentów do badania EV-302 zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji pacjentów do badań z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	- Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym, cechami transformacji mięsakowatej lub o mieszanym utkaniu histologicznym. - Choroba mierzalna, w ocenie badacza, na podstawie kryteriów RECIST v1.1. W przypadku pacjentów po wcześniejszej radioterapii radykalnej: choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v1.1 poza polem napromieniania lub jednoznaczna progresja nowotworu po zakończeniu radioterapii. - Brak wcześniejszego leczenia systemowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, z następującymi wyjątkami: - pacjenci, u których zastosowano chemioterapię neoadiuwantową byli włączani do badania, jeśli nawrót nastąpił >12 miesięcy po ukończeniu leczenia; - pacjenci, u których zastosowano chemioterapię adiuwantową po cystektomii byli włączani do badania, jeśli nawrót nastąpił >12 miesięcy po ukończeniu leczenia. - Możliwość kwalifikacji do leczenia chemioterapią z udziałem cisplatyny lub karboplatyny, w opinii badacza. <u>Pacjentów uznawano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną i kwalifikowano do leczenia karboplatyną jeżeli spełniali ≥ 1 z następujących kryteriów:</u> - GFR <60 ale ≥ 30 ml/min (na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta, MDRD lub 24-godzinnej zbiórki moczu); pacjenci z GFR ≥ 50 ml/min, jeżeli nie spełniali innych kryteriów braku możliwości kwalifikacji do cisplatyny, mogli być uznani za kwalifikujących się do cisplatyny na podstawie oceny klinicznej badacza; - ocena stanu sprawności ECOG lub WHO 2 (pod warunkiem spełnienia dodatkowych kryteriów włączenia dla pacjentów ze stanem sprawności ECOG lub WHO 2 – patrz niżej); - ubytek słuchu w stopniu ≥ 2 wg NCI CTCAE w badaniu audiometrycznym; - niewydolność serca w klasie NYHA III. - Wiek 18 lat lub więcej. - Archiwalna próbka tkanki nowotworu, zawierająca raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę lub biopsja przerzutowego raka urotelialnego dostarczona w celu oceny ekspresji PD-L1 przed randomizacją. W przypadku niedostępności odpowiedniej próbki archiwalnej lub dostępności materiału nieodpowiedniego do oceny, możliwe było pozyskanie materiału z nowej biopsji. - Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2. <u>Pacjenci z oceną sprawności 2 musieli spełnić następujące, dodatkowe kryteria:</u> - hemoglobina ≥ 10 g/dl; - GFR ≥ 50 ml/min; - ocena NYHA inna niż klasa III niewydolności serca. - Adekwatna czynność narządów i hematologiczna, zdefiniowana poprzez następujące, wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych: - czynność hematologiczna: neutrofile $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; - czynność nerek: zmierzona lub szacowana wartość CrCl ≥ 30 ml/min (wartość szacowana na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta lub MDRD lub zbiórki dobowej, wg standardów danego ośrodka; możliwe również włączenie na podst. wartości GFR zamiast CrCl);

Kryteria	Opis
	- o czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq$ GGN u pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u chorych z zespołem Gilberta; ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN u chorych z przerzutami do wątroby; - o układ krzepnięcia: INR lub PT lub aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących leczenie przeciwnkrzepliwe, o ile PT lub aPTT pozostają w zakresie terapeutycznym stosowanego leczenia. • W przypadku kobiet: brak możliwości zajścia w ciążę (przejście menopauzy, udokumentowane ubezplodnienie chirurgiczne), a w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę zgoda na niepodejmowanie próby zajścia w ciążę przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, ujemny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; zgoda na niepodejmowanie karmienia piersią lub donacji komórek jajowych od dnia wizyty skринingowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. • W przypadku mężczyzn: brak możliwości spłodzenia dziecka (brak jąder lub sterylizacja chirurgiczna), a w przypadku mężczyzn zdolnych do spłodzenia dziecka zgoda na niepodejmowanie donacji nasienia od dnia wizyty skринingowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; mężczyźni mający partnerkę/ki w ciąży lub karmiące piersią – zgoda na stosowanie metod zabezpieczających przed ekspozycją na płyn nasienny w okresie ciąży i karmienia piersią w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku. • Pisemne wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.
Kryteria wykluczenia	• Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometyloaurystatinie E (MMAE). • Wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1 lub PD-L1 z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego, z uwzględnieniem wcześniejszych stadiów raka urotelialnego (z uwzględnieniem, ale nie wyłącznie, atezolizumabu, pembrolizumabu, niwolumabu, durwalumabu i awelumabu). • Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek lekiem ukierunkowanym na inny pobudzający lub hamujący receptor komórki T (w tym, ale nie wyłącznie, agonistą CD137, inhibitorem CTLA-4 lub agonistą OX-40). • Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe w postaci chemioterapii, terapii biologicznej lub eksperymentalnej, nieuwzględnionej w ww. kryteriach wykluczenia, która nie została zakończona do 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu (dozwolono kontynuację leczenia hormonalnego/anty-hormonalnego, np. z powodu raka piersi, o ile pacjent nie spełniał kryterium wykluczenia dotyczącego wywiadu chorobowego w zakresie nowotworów innych niż rak urotelialny). • Niekontrolowana cukrzyca, zdefiniowana jako HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c pomiędzy od 7 do $< 8\%$ przy współistniejących objawach cukrzycy (wielomocz lub polidypsja), których nie można wyjaśnić w inny sposób. • Oczekiwane przeżycie < 12 tygodni. • Obecność neuropatii czuciowej lub ruchowej w ≥ 2 stopniu nasilenia. • Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania wyłącznie w przypadku: stabilności przerzutów przez ≥ 4 tyg. poprzedzających skринing oraz braku dowodów nowych lub powiększania się dotychczasowych przerzutów w wyjściowych badaniach obrazowych; przyjmowania stabilnej dawki steroidów, ≤ 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnej dawki innego leku steroidowego przez ≥ 2 tygodnie (jeżeli leczenie steroidami jest wymagane); nieobecności nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych. • Utrzymująca się, istotna klinicznie toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem (w tym z radioterapią lub leczeniem chirurgicznym), która nie ustąpiła do ≤ 1 stopnia nasilenia lub nie powróciła do stanu wyjściowego. • Trwająca, przeciwdrobnoustrojowa terapia systemowa z powodu aktywnej infekcji (wirusowej, bakteryjnej lub grzybiczej) w czasie randomizacji. Dozwolona była rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa. • Znane, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; pacjenci poddani leczeniu HCV z intencją wyleczenia mogli być włączani do badania pod warunkiem udokumentowania trwałej, utrzymującej się przez 12 tygodni, odpowiedzi wirusologicznej. • Zakażenie HIV w wywiadzie. • Konieczność przyjmowania wysokich dawek steroidów (> 10 mg prednizonu dziennie lub ekwiwalent) lub innych leków immunosupresyjnych. Dozwolone było stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych przy braku aktywnej choroby autoimmunologicznej. Dozwolone było stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów w terapii zastępczej, u pacjentów z niewydolnością nadnerczy. • Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 3 lat poprzedzających podanie pierwszej dawki leku lub dowody obecności resztek wcześniej rozpoznanego nowotworu. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, pod warunkiem wcześniejszej całkowitej

Kryteria	Opis
	resekcji. Dozwolona była kwalifikacja pacjentów z wywiadem raka gruczołu krokowego w stadium T2NXMX lub niższym, z oceną ≤ 7 w skali Gleasona, poddanych leczeniu z założeniem radykalnym (chirurgicznemu lub radioterapii) co najmniej rok przed włączeniem do badania, o ile pacjent był uznawany za wolnego od raka gruczołu krokowego i spełniał dodatkowe kryteria (w przypadku pacjentów po prostatektomii niewykrywalne stężenie PSA przez >1 rok i w dniu skriningu; u pacjentów po radioterapii czas podwojenia stężenia PSA >1 roku i całkowite PSA nie przekraczające kryteriów wznowy biochemicznej Phoenix). • Udokumentowany wywiad zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub objawy kardiologiczne spójne z klasą NYHA III lub IV w okresie 6 mies. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku. • Radioterapia w ciągu 2 tygodni poprzedzających randomizację. Pacjent musiał odpowiednio wyzdrowieć z toksyczności związanej z interwencją przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. • Poważna operacja w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację. Pacjent musi odpowiednio wyzdrowieć z powikłań związanych z interwencją przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. • Pacjenci ze znaną, poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na jakikolwiek składnik EV zawarty w jego formulacji. Pacjenci ze znaną, poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na jakikolwiek składnik pembrolizumabu zawarty w jego formulacji. Pacjenci z poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na pochodną platyny wybraną przez badacza do leczenia. Pacjenci z poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na gemcytabinę. • Znane, aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki; pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki mogli być włączani do badania pod warunkiem stosowania właściwego leczenia (w opinii badacza). • Wywiad choroby autoimmunologicznej, wymagającej leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza nie była uważana za formę leczenia ogólnoustrojowego (była dozwolona). Krótkotrwałe (<7 dni) stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych było dozwolone, o ile spełniało kryteria standardu opieki. Pacjenci z bielactwem, łuszczycą, cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy lub wyleczoną astmą/atopią z dzieciństwa nie byli wykluczani. Pacjenci wymagający okresowego stosowania leków rozszerzających oskrzela, steroidów wziewnych lub miejscowych iniekcji sterydowych nie byli wykluczani. Pacjenci ze stabilną, dzięki stosowaniu hormonoterapii zastępczej, niedoczynnością tarczycy lub z zespołem Sjögrena nie byli wykluczani. • Wywiad idiopatycznego włóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, polekowego zapalenia płuc, idiopatycznego zapalenia płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w badaniu przesiewowym tomografii komputerowej klatki piersiowej. • Wcześniejsze przebycie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych lub przeszczepu narządu li-tego. • Przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających randomizację. • Aktywna gruźlica. • Obecność innej współistniejącej choroby/stanu medycznego, który mógłby, w opinii, badacza, zaburzyć zdolność pacjenta do poddania się zaplanowanemu leczeniu (w znaczeniu możliwości przyjmowania leku i jego tolerancji) oraz obserwacji lub jakiegokolwiek znanego zaburzenia psychiatrycznego lub uzależnienia, które mogłyby zakłócać konieczną w badaniu współpracę z pacjentem.

W celu wyboru odpowiedniego schematu CTH w przypadku przypisania pacjenta do grupy kontrolnej, chorych włączonych do badania oceniano ponadto pod kątem możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną. Pacjentów z GFR od 30 do 50 ml/min, ECOG 2, ubytkiem słuchu w stopniu ≥ 2 lub niewydolnością serca w klasie NYHA III, jak również pacjentów z GFR od 50 do <60 ml/min spełniających jednocześnie inne z wymienionych kryteriów, uznawano za chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną i kwalifikowano, w przypadku randomizacji do grupy CTH, do schematu opartego na karboplatynie.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W próbie 886 pacjentów z uprzednio nieleczonym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, poddanych randomizacji mediana wieku wynosiła 69 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (76,7%), pacjenci rasy białej (67,5%) i pochodzący z Europy Zachodniej lub USA (62,8%), chorzy palący tytoń obecnie lub w przeszłości (65,5%) i guzem umiejscowionym pierwotnie w dolnych drogach moczowych (72,7%). Pacjenci włączeni do badania w większości charakteryzowali się dobrym stanem sprawności wg ECOG – 0 (49,4%) lub 1 (47,4%). Zajęcie narządów trzewnych stwierdzano najczęściej w odniesieniu do płuc (36,9%) i wątroby (22,5%); w populacji badania dobrze reprezentowani byli również pacjenci z przerzutami kostnymi (20,7%). Ponadto w populacji badania pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną nieznacznie przeważali nad chorymi, u których wykluczono możliwość zastosowania tego leku (odpowiednio 54,4% i 45,6%).

Szczegółowo wyjściową charakterystykę analizowanej próby, z podziałem na grupy EV+P (N = 442) i CTH (N = 444), przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach z randomizacją (populacje ITT), EV+P vs CTH: EV-302.

Charakterystyka		EV+P (N = 442)	CTH (N = 444)
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	69 (37; 87)	69 (22; 91)
	Średnia (SD) [lata]‡	67,9 (9,1)	68,0 (9,4)
	≥75 lat, n (%)	102 (23,1%)	108 (24,3%)
Mężczyźni, n (%)		344 (77,8)	336 (75,7%)
Rasa, n (%)	Azjatycka	99 (22,4%)	92 (20,7%)
	Czarna	3 (0,7%)	7 (1,6%)
	Biała	308 (69,7%)	290 (65,3%)
	Inna	5 (1,1%)	8 (1,8%)
	bd.	27 (6,1%)	47 (10,6%)
Region, n (%)	Ameryka Płn.	103 (23,3%)	85 (19,1%)
	Europa	172 (38,9%)	197 (44,4%)
	Reszta świata	167 (37,8%)	162 (36,5%)
Palenie tytoniu, n (%)‡	Palący w przeszłości lub obecnie	301 (68,1%)	279 (62,8%)
	Niepalący	128 (29,0%)	144 (32,4%)
	bd.	13 (2,9%)	21 (4,7%)
BMI [kg/m ²], n (%)	<25	206 (46,6%)	185 (41,7%)
	25 do <30	144 (32,6%)	155 (34,9%)

Charakterystyka		EV+P (N = 442)	CTH (N = 444)
HbA1c [%], n (%)‡	≥30	89 (20,1%)	101 (22,7%)
	bd.	3 (0,7%)	3 (0,7%)
	<5,7%	205 (46,4%)	208 (46,8%)
	≥5,7% i <6,5%	155 (35,1%)	140 (31,5%)
	≥6,5%	41 (9,3%)	44 (9,9%)
	bd.	41 (9,3%)	52 (11,7%)
ECOG, n (%)	0	223 (50,5%)	215 (48,4%)
	1	204 (46,2%)	216 (48,6%)
	2	15 (3,4%)	11 (2,5%)
	bd.	0	2 (0,5%)
CrCl, n (%)	≥60 ml/min	249 (56,3%)	257 (57,9%)
	<60 ml/min	193 (43,7%)	187 (42,1%)
Liczba czynników ryzyka wg Bajorina ^Δ , n (%)	0	179 (40,5%)	183 (41,2%)
	1	263 (59,5%)	259 (58,3%)
	bd.	0	2 (0,5%)
Ekspresja nektyny-4 (<i>H-score</i>) [†] , mediana (zakres) [N testowanych]		280 (0; 300) [N = 394]	270 (0; 300) [N = 406]
Stadium zaawansowania klinicznego nowotworu, n (%)	Rak miejscowo zaawansowany	21 (4,8%)	24 (5,4%)
	Rak przerzutowy	421 (95,2%)	420 (94,6%)
Pierwotne umiejscowienie nowotworu, n (%)	Górne drogi moczowe	135 (30,5%)	104 (23,4%)
	Dolne drogi moczowe	305 (69,0%)	339 (76,4%)
	Nieznane	2 (0,5%)	1 (0,2%)
Typ histologiczny nowotworu, n/N ocenianych (%)	Rak urotelialny	379 (85,7%)	373 (84,0%)
	Rak urotelialny, typ mieszany	50 (11,3%)	53 (11,9%)
	Wariant raka urotelialnego (wyłącznie)	4 (0,9%)	7 (1,6%)
	Nieznany	9 (2,0%)	11 (2,5%)
Miejsca przerzutowania, n/N ocenianych (%)	Wyłącznie węzły chłonne	103 (23,3%)	104 (23,4%)
	Narządy trzewne	318 (71,9%)	318 (71,6%)
	Kości	81 (18,3%)	102 (23,0%)
	Wątroba	100 (22,6%)	99 (22,3%)
	Płuca	170 (38,5%)	157 (35,4%)
Czas od rozpoznania Ia/mUC do randomizacji [mies], mediana (zakres)‡		1,58 (0,0; 125,2)	1,56 (0,0; 59,9)
Możliwość kwalifikacji do chemioterapii opartej na cisplatynie, n (%)	Tak	240 (54,3%)	242 (54,5%)
	Nie	202 (45,7%)	202 (45,5%)
Wysoka (CPS ≥10)		254/438 (58,0%)	254/439 (57,9%)

Charakterystyka		EV+P (N = 442)	CTH (N = 444)
Ekspresja PD-L1, n/N testowanych (%)	Niska (CPS <10)	184/438 (42,0%)	185/439 (42,1%)
Wcześniejsze leczenie UC Leczenie syste- mowe (adiuwant lub neoadiuwant)	Ogółem	40 (9,0%)	39 (8,8%)
	Z udziałem pochodnej platyny [§]	40 (9,0%)	36 (8,1%)
	Z udziałem ciplatyny [§]	35 (7,9%)	33 (7,4%)
	Z udziałem karboplatyny [§]	5 (1,1%)	3 (0,7%)
	Bez pochodnej platyny [§]	1 (0,2%)	4 (0,9%)
	Leczenie chirurgiczne	165 (37,3%)	163 (36,7%)
	Radioterapia	33 (7,5%)	39 (8,8%)

[^] czynniki ryzyka wg Bajorina obejmują: obecność przerzutów do narządów trzewnych (kości, płuc lub wątroby) oraz ECOG ≥ 3 ; pacjenci z ECOG ≥ 2 nie byli kwalifikowani do badania;

[†] zakres możliwych wartości *H-score* mieści się w zakresie od 0 do 300, wyższe wartości oznaczają wyższą ekspresję nektyny-4;

[‡] informacje pochodzące z *EPAR Padcev 2024*;

[§] informacje pochodzące z informacji pochodzących z *EPAR Keytruda 2024*

Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).

5.2.3 Zgodność populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W celu oceny wiarygodności zewnętrznej prezentowanej analizy klinicznej zestawiono najważniejsze kryteria kwalifikacji włączonego do przeglądu badania z randomizacją (*EV-302*) z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, dzięki czemu można było porównać stopień zgodności pomiędzy populacją RCT, w której oceniano skuteczność terapii EV+P, a populacją wnioskowanego programu lekowego, w której terapia ta byłaby stosowana w Polsce.

Najważniejsze kryteria włączenia i wykluczenia chorych do programu i badania *EV-302* zebrano w tabeli poniżej, wraz z komentarzem dotyczącym ich zgodności.

Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach RCT włączonych do przeglądu.

Wnioskowany program lekowy		RCT EV-302
Kryteria kwalifikacji		
Ogólne kryteria kwalifikacji do programu	1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego	Do badania kwalifikowano pacjentów z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym, cechami transformacji mięsakowatej lub o mieszanym utkaniu histologicznym
	2) Obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej	Do badania kwalifikowano pacjentów z chorobą mierzalną wg kryteriów RECIST v1.1 (w przypadku pacjentów po wcześniejszej radioterapii radykalnej: choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v1.1 poza polem napromieniania lub jednoznaczna progresja nowotworu po zakończeniu radioterapii). Pacjenci włączani do badania nie otrzymywali uprzednio chemioterapii paliatywnej.
	3) Stan sprawności 0-1 według kryteriów ECOG	Do badania kwalifikowano pacjentów w szerszym zakresie sprawności – z ECOG 0-2. Niemniej pacjenci z oceną ECOG 2 musieli spełniać dodatkowe kryteria (hemoglobina ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, ocena NYHA inna niż klasa III) i ostatecznie do badania zostało włączonych bardzo niewielu takich pacjentów (n = 26), którzy stanowili tylko 3% populacji ITT. Zdecydowaną większość w populacji badania (97%) stanowili pacjenci z ECOG 0 lub 1.
	4) Wiek 18 lat i powyżej	Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18 lat i powyżej
	5) Nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy)	Obecność aktywnych przerzutów do OUN była kryterium wykluczającym z udziału w badaniu. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania wyłącznie w przypadku: stabilności przerzutów przez ≥ 4 tyg. poprzedzających skryning oraz braku dowodów nowych lub powiększania się dotychczasowych przerzutów w wyjściowych badaniach obrazowych; przyjmowania stabilnej dawki steroidów, ≤ 10 mg prednizonu dziennie lub równoważnej dawki innego leku steroidowego przez ≥ 2 tygodnie (jeżeli leczenie steroidami jest wymagane); nieobecności nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych.
	6) Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 3 lat poprzedzających podanie pierwszej dawki leku lub dowody obecności resztek wcześniej rozpoznanego nowotworu stanowiły kryteria wykluczające z badania. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, pod warunkiem wcześniejszej całkowitej resekcji. Dozwolona była kwalifikacja pacjentów z wywiadem raka gruczołu krokowego w stadium T2NXMX lub niższym, z oceną ≤ 7 w skali Gleasona, poddanych leczeniu z założeniem radykalnym (chirurgicznemu lub radioterapii) co najmniej rok przed włączeniem do badania, o ile pacjent był uznawany za wolnego od raka gruczołu krokowego i spełniał dodatkowe kryteria (w przypadku

Wnioskowany program lekowy	RCT EV-302
	pacjentów po prostatektomii niewykrywalne stężenie PSA przez >1 rok i w dniu skringu; u pacjentów po radioterapii czas podwojenia stężenia PSA >1 roku i całkowite PSA nie przekraczające kryteriów wznowy biochemicznej Phoenix).
7) Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego	W badaniu zastosowano kryteria wykluczenia odpowiadające przeciwwskazaniom wynikającym ze znanych działań niepożądanych enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu (na podstawie wcześniejszych badań klinicznych i praktyki klinicznej stosowania tych leków w monoterapii). Do badania nie kwalifikowano pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą; neuropatią czuciową lub ruchową w ≥ 2 stopniu nasilenia; pacjentów, u których zachodziła konieczność wysokich dawek steroidów (>10 mg prednizonu dziennie lub ekwiwalent) lub innych leków immunosupresyjnych; aktywnym zapaleniem lub owrzodzeniem rogówki; wywiadem choroby autoimmunologicznej, wymagającej leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (z określonymi wyjątkami); wywiadem idiopatycznego włóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, polekowego zapalenia płuc, idiopatycznego zapalenia płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w badaniu przesiewowym tomografii komputerowej klatki piersiowej; po przebyciu allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych lub przeszczepu narządu łitego.
8) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego	Do badania włączano pacjentów z adekwatną czynnością narządów i hematologiczną, zdefiniowaną poprzez następujące, wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych: • czynność hematologiczna: neutrofile $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina ≥ 9 g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; • czynność nerek: zmierzona lub szacowana wartość CrCl ≥ 30 ml/min (wartość szacowana na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta lub MDRD lub zbiórki dobowej, wg standardów danego ośrodka; możliwe również włączenie na podst. wartości GFR zamiast CrCl); • czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq$ GGN u pacjentów z bilirubiną całkowitą $>1,5 \times$ GGN lub $\leq 3 \times$ GGN u chorych z zespołem Gilberta; ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN lub $\leq 5 \times$ GGN u chorych z przerzutami do wątroby; • układ krzepnięcia: INR lub PT lub aPTT $\leq 1,5 \times$ GGN, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących leczenie przeciwkrzepliwe, o ile PT lub aPTT pozostają w zakresie terapeutycznym stosowanego leczenia.
9) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią	W badaniu nie mogły uczestniczyć pacjentki w ciąży ani karmiące piersią, wymagane było również stosowanie odpowiednich metod antykoncepcji.
10) Brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego	W badaniu zastosowano kryteria wykluczenia odpowiadające przeciwwskazaniom wynikającym ze znanych działań niepożądanych enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu (na podstawie wcześniejszych badań klinicznych i praktyki klinicznej stosowania tych leków w monoterapii; patrz wyżej – pkt 7).). Ponadto wykluczano pacjentów ze znaną, poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na jakikolwiek składnik EV lub pembrolizumabu zawarty w formułach wymienionych leków.

Wnioskowany program lekowy		RCT EV-302
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii EV+P	11) Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie	Z badania wykluczano pacjentów ze znaną, poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na jakikolwiek składnik EV lub pembrolizumabu zawarty w formułacjach wymienionych leków.
	1) Rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia	Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.
	2) Brak wcześniejszego leczenia systemowego raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia	Do badania kwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych systemowo. Za leczenie systemowe we wspomnianym stadium nie uznawano chemioterapii neoadiuwantowej ani adiuwantowej (po cystektomii), jeśli nawrót nastąpił >12 miesięcy po ukończeniu leczenia.
	3) Wcześniejsze niestosowanie immunoterapii adiuwantowej inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (nie dotyczy chorych z nawrotem nowotworu po okresie dłuższym niż 12 miesięcy od zakończenia adiuwantowej immunoterapii).	Wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1 lub PD-L1 z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego, z uwzględnieniem wcześniejszych stadiów raka urotelialnego, stanowiło kryterium wykluczenia z badania. W protokole badania nie zawarto zapisu dopuszczającego włączenie chorych, w przypadku których wcześniejsze leczenie adiuwantowe inhibitorem PD-1 lub PD-L1 mogłoby zostać dopuszczone w przypadku okresu wolnego od choroby trwającego >12 miesięcy po zakończeniu tej terapii (zapis taki dopuszczał natomiast pacjentów po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej). Sytuacja taka wynika prawdopodobnie ze zmian w praktyce klinicznej, jakie zaszły od czasu rozpoczęcia badania w marcu 2020 roku – pierwsze leczenie adiuwantowe inhibitorem PD-1 lub PD-L1 zostało zarejestrowane przez FDA w sierpniu 2021 roku (niwolumab; FDA 2022), a przez EMA – w kwietniu 2022 r.; terapia ta nie była zatem stosowana w rutynowej praktyce klinicznej w okresie opracowywania protokołu, ani w początkowym okresie rekrutacji do badania. Jest to zgodne z polskimi wytycznymi PTOK/PTU, które wskazują, że chorych nawrotem ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołooperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy od immunoterapii uzupełniającej należy traktować jak chorych uprzednio nieleczonych.
–		Z uwagi na terapię stosowaną w grupie kontrolnej pacjenci włączani do badania musieli spełniać kryteria kwalifikacji do chemioterapii opartej na pochodnej platyny (cisplatynie lub karboplatynie). Analogicznego kryterium nie ujęto w proponowanych zapisach wnioskowanego programu lekowego. Z uwagi na zawarty we wnioskowanym programie wymóg stanu sprawności 0-1 ECOG uzasadnione jest założenie, że populacja programu, podobnie jak populacja badania, nie obejmuje pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnej platyny (nie będą oni również kwalifikowani do wnioskowanej terapii EV+P).
Kryteria wyłączenia z programu [^] , dotyczące terapii EV+P		
1)	progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST, z możliwością potwierdzenia w kolejnej ocenie badaniem obrazowym wykonanym nie wcześniej niż po upływie 4 tygodni	Leczenie w badaniu było przerywane w przypadku wystąpienia progresji choroby (progresja kliniczna lub progresja potwierdzona przez BICR). W grupie EV+P u pacjentów odnoszących korzyści z leczenia można było rozważyć kontynuację leczenia po progresji choroby wg RECIST v1.1, do potwierdzenia progresji

Wnioskowany program lekowy	RCT EV-302
	choroby wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1 dla immunoterapii (iRECIST) w ocenie badacza. W dostępnych źródłach brak jest informacji, u ilu pacjentów leczenie było kontynuowane po progresji wg RECIST v1.1.
3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania	Leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.
4) obniżenie sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG	Do badania kwalifikowano pacjentów w szerszym zakresie sprawności – z ECOG 0-2, niemniej zdecydowaną większość w populacji badania (97%) stanowili pacjenci z ECOG 0 lub 1. Obniżenie stopnia sprawności do oceny ECOG 2-4 (lub 3-4) nie zostało wymienione wśród zdarzeń skutkujących wycofaniem leczenia, niemniej leczenie mogło zostać przerwane decyzją z przyczyn innych niż AE lub progresja choroby, decyzją badacza lub pacjenta.
5) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek, białko mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia	Leczenie w badaniu przerywano w przypadku wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.
6) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia	Leczenie mogło zostać przerwane decyzją z przyczyn innych niż AE lub progresja choroby, decyzją badacza lub pacjenta
7) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza	Leczenie mogło zostać przerwane decyzją z przyczyn innych niż AE lub progresja choroby, decyzją badacza lub pacjenta
8) okres ciąży lub karmienia piersią	Do badania nie włączano pacjentek w ciąży, a wystąpienie ciąży w trakcie badania powodowało konieczność przerwania leczenia
9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów	Leczenie mogło zostać przerwane decyzją z przyczyn innych niż AE lub progresja choroby, decyzją badacza lub pacjenta
–	W badaniu wyznaczono maksymalną liczbę podań pembrolizumabu: 35 cykli.

Legenda:

pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności
----------------	--------------------	----------------

[^] leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia; w zależności od indywidualnej tolerancji i bezpieczeństwa stosowania leczenie może być odroczone lub przerwane

Populacja RCT *EV-302* jest w dużym stopniu zbieżna z docelową populacją proponowanego programu lekowego: obejmowała dorosłych chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia, wcześniej nieleczonych systemowo we wspomnianym stadium zaawansowania, z obecnością zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1, bez aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem, z adekwatną wydolnością narządową określoną na podstawie badań laboratoryjnych krwi.

W porównaniu z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do badania *EV-302* kwalifikowano pacjentów w szerszym zakresie sprawności, odpowiednio z ECOG 0-1 vs ECOG 0-2. Niemniej kwalifikacja do badania pacjentów z oceną ECOG 2 wymagała spełnienia szeregu dodatkowych kryteriów (hemoglobina ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, ocena NYHA inna niż klasa III). Ostatecznie do badania zostało włączonych bardzo niewielu takich pacjentów ($n = 26$), którzy stanowili tylko 3% populacji ITT. Zdecydowaną większość w populacji badania (97%) stanowili pacjenci z ECOG 0 lub 1.

Z uwagi na terapię stosowaną w grupie kontrolnej pacjenci włączani do badania musieli spełniać kryteria kwalifikacji do chemioterapii opartej na pochodnej platyny (cisplatynie lub karboplatynie). Analogicznego kryterium nie ujęto w proponowanych zapisach wnioskowanego programu lekowego. Z uwagi na zawarty we wnioskowanym programie wymóg stanu sprawności 0-1 ECOG uzasadnione jest założenie, że populacja programu, podobnie jak populacja badania, nie obejmuje pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na pochodnej platyny (nie będą oni również kwalifikowani do wnioskowanej terapii EV+P).

Zgodnie z protokołem badania, do RCT *EV-302* nie mogli być kwalifikowani pacjenci po wcześniejszej immunoterapii inhibitorem PD-1 lub PD-L1. W programie dopuszczono natomiast możliwość rozpoczęcia wnioskowanej terapii EV+P u chorych, u których zastosowano uprzednio inhibitor PD-1 lub PD-L1 jako adiuwant, pod warunkiem co najmniej rocznego okresu do nawrotu nowotworu. W protokole badania nie zawarto zapisu dopuszczającego włączenie chorych, w przypadku których wcześniejsze leczenie adiuwantowe inhibitorem PD-1 lub PD-L1 mogłoby zostać dopuszczone w przypadku okresu wolnego od choroby trwającego >12 miesięcy po zakończeniu tej terapii (zapis taki dopuszczał natomiast pacjentów po chemioterapii neoadiuwantowej lub adiuwantowej). Sytuacja taka wynika prawdopodobnie ze zmian w praktyce klinicznej, jakie zaszły od czasu rozpoczęcia badania w marcu 2020 roku – pierwsze leczenie adiuwantowe inhibitorem PD-1 lub PD-L1 zostało zarejestrowane przez FDA w sierpniu 2021 roku (niwolumab; *FDA 2022*), a przez EMA – w kwietniu 2022 r. (*EMA Opdivo 2025*); terapia ta nie była zatem stosowana w rutynowej praktyce klinicznej w okresie opracowywania protokołu,

ani w początkowym okresie rekrutacji do badania. Z uwagi na długotrwałą (co najmniej roczną) odpowiedź na immunoterapię stosowaną w adiuwancie, utrzymywaną po zakończeniu leczenia, wykluczanie wspomnianej grupy pacjentów z możliwości otrzymania terapii skojarzonej EV+P w momencie nawrotu uogólnionego lub nieresekcyjnego nie miałoby uzasadnienia klinicznego. Jest to zgodne z polskimi wytycznymi PTOK/PTU, które wskazują, że chorych nawrotem ≥ 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii okołoperacyjnej albo ≥ 12 miesięcy od immunoterapii uzupełniającej należy traktować jak chorych uprzednio nieleczonych

W odniesieniu do kryteriów zakończenia leczenia we wnioskowanym programie zachowano sformułowania widniejące w aktualnej treści programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM UROTELIALNYM (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)” (MZ 18/12/2024, załącznik B.141.FM.), odnoszące się do wszystkich terapii stosowanych w programie z założeniem paliatywnym. Wśród potencjalnie znaczących różnic pomiędzy kryteriami zakończenia leczenia w programie, a kryteriami zakończenia leczenia w badaniu EV-302 należy wskazać możliwość rozważenia kontynuacji leczenia po progresji wg RECIST v1.1. Możliwość ta dotyczyła wyłącznie pacjentów w grupie EV+P odnoszących korzyści z leczenia. Leczenie po progresji wg RECIST v1.1 mogło trwać do potwierdzenia progresji choroby wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1 dla immunoterapii (iRECIST). W dostępnych źródłach brak jest obecnie informacji, u ilu pacjentów i jak długo leczenie było kontynuowane po progresji wg RECIST v1.1. Kolejną potencjalnie znaczącą różnicą było ograniczenie czasu trwania terapii pembrolizumabem, do maksymalnej liczby 35 cykli – ograniczenia takiego nie zawarto w proponowanym programie lekowym. W dostępnych źródłach nie odnaleziono informacji o liczbie pacjentów, u których zakończono leczenie pembrolizumabem ze wspomnianej przyczyny. W badaniu, jak i we wnioskowanym programie lekowym, nie określono natomiast maksymalnej liczby cykli enfortumabu wedotyny i terapia tym lekiem mogła być kontynuowana także po zakończeniu leczenia pembrolizumabem – mediany liczby podanych cykli wskazują jednak na wcześniejsze przerywanie leczenia EV niż pembrolizumabem (odpowiednio 9 vs 11). Mediana liczby cykli pembrolizumabu podanych w badaniu wyniosła 11 cykli, co jest wartością odległą od liczby maksymalnej.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu klinicznym z randomizacją EV-302 odpowiednio reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego, a leczenie skojarzone enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem w programie będzie prowadzone w oparciu o zbliżone do przyjmowanych w dostępnych badaniach klinicznych warunki kontynuacji i zakończenia terapii.

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

5.3.1 Zaplanowane leczenie

Interwencję ocenianą w badaniu *EV-302* stanowiło leczenie koniugatem przeciwciała-lek enfortumab wedotyny (EV), podawanym w dożylnych wlewach w dawce 1,25 mg/kg m.c. (maksymalnie 125 mg na dawkę), stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem PD-1 – pembrolizumabem, podawanym w dożylnych wlewach w dawce 200 mg. Enfortumab wedotyny podawano w dniach 1 i 8, a pembrolizumab – w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu. Wlew pembrolizumabu wykonywano po zakończeniu infuzji EV. W wyniku randomizacji do terapii EV+P przypisano 442 pacjentów.

W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali jeden z dwóch standardowych schematów chemioterapii I linii (CTH), w zależności od możliwości kwalifikacji pacjenta do leczenia cisplatyną, spośród następujących: GemCis (gemcytabina, 1000 mg/m², we wlewie i.v., w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, w skojarzeniu z cisplatyną, 70 mg/m² p.c., we wlewie i.v., w dniu 1 [lub w dniu 2, odpowiednio do wytycznych obowiązujących w ośrodku] każdego 3-tygodniowego cyklu) albo GemCarbo (gemcytabina, 1000 mg/m², we wlewie i.v., w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, w skojarzeniu z karboplatiną, podawanej w dawce równoważnej AUC 4,5 mg/ml/min lub AUC 5 mg/ml/min [odpowiednio do wytycznych obowiązujących w ośrodku], wyliczonej wg wzoru Calverta; we wlewie i.v., w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu). W grupie kontrolnej było ponadto dozwolone zastosowanie po CTH leczenia podtrzymującego (np. awelumabem) w ośrodkach/regionach geograficznych, w których leczenie takie było dostępne. W wyniku randomizacji do terapii CTH przypisano 444 pacjentów. Pacjenci ocenieni jako kwalifikujący się do leczenia cisplatyną, w przypadku randomizacji do grupy CTH otrzymywali schemat GemCis, a pacjenci niespełniający wspomnianych kryteriów – terapię GemCarbo; zgodnie z wyjściową charakterystyką próby schemat GemCis powinno otrzymać 242 (54,5%), a schemat GemCarbo – 202 (45,5%) pacjentów w grupie CTH.

Szczegółowe dane dotyczące postępowania w grupie ocenianej i kontrolnej badania *EV-302* zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 15. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – stosowane leki, schematy dawkowania, premedykacja i najważniejsze zasady modyfikacji dawek; EV+P vs CTH: EV-302.

Grupa	Premedykacja	Schemat	Zasady modyfikacji dawki
EV+P	w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją pembrolizumabu w 2 stopniu nasilenia, kolejne wlewy pembrolizumabu mogły być poprzedzane podaniem leków antyhistaminowych i acetaminofenu (w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją pembrolizumabu w wyższych stopniach nasilenia całkowicie przerywano leczenie pembrolizumabem)	<u>enfortumab wedotyny</u> 1,25 mg/kg m.c. (u pacjentów >100 kg – dawka dla 100 kg, tj. 125 mg), wlew i.v. (ok. 30 min.) w dniach 1, 8 i 15 każdego 21-dniowego cyklu + <u>pembrolizumab</u> 200 mg, wlew i.v. (ok. 30 min.), po zakończeniu podania EV, w dniu 1 każdego 21-dniowego cyklu, maks. 35 cykli	- dopuszczono modyfikację dawki EV w przypadku istotnej zmiany masy ciała pacjenta w trakcie trwania badania - dozwolona redukcja dawki EV do 1 mg/kg lub do 0,75 mg/kg, odpowiednio do rodzaju i stopnia nasilenia objawów toksyczności - powrót do dawki początkowej EV nie był dozwolony w przypadku wystąpienia AEs w ≥ 2 stopniu nasilenia związanych z rogówką - początkowe postępowanie w przypadku wystąpienia wysypki lub reakcji skórnej związanej wg badacza z leczeniem początkowe działania podejmowano względem obu stosowanych leków (EV i pembrolizumabu); żaden z leków nie mógł być podawany w przypadku wystąpienia reakcji skórnej w ≥ 3 stopniu nasilenia - redukcja dawki pembrolizumabu nie była dozwolona - w przypadku wystąpienia immunozależnych AEs, odpowiednio do ich nasilenia, wstrzymywano kolejne podanie lub całkowicie przerywano leczenie pembrolizumabem - dozwolono także wstrzymanie podania EV lub pembrolizumabu z powodów innych niż AEs (np. zabieg chirurgiczny)
CTH	GemCis przed (i po) podaniu cisplatyny wymagane było odpowiednie nawodnienie	<u>gemcytabina</u> 1000 mg/m ² , we wlewie i.v., w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, maks. 6 cykli + <u>cisplatyna</u> 70 mg/m ² p.c., we wlewie i.v., w dniu 1 (lub w dniu 2, odpowiednio do wytycznych obowiązujących w ośrodku) każdego 3-tygodniowego cyklu, maks. 6 cykli	- modyfikacja dawki cisplatyny i gemcytabiny była wymagana w przypadku istotnej zmiany masy ciała pacjenta w trakcie trwania badania - w przypadku wystąpienia toksyczności w stopniu 2, 3 lub 4 (w zależności od rodzaju AE) protokół przewidywał redukcję kolejnej dawki cisplatyny lub przerwanie leczenia cisplatyną; leczenie cisplatyną przerywano w przypadku wystąpienia CrCl <30 ml/min - w przypadku wystąpienia toksyczności w stopniu 2, 3 lub 4 (w zależności od rodzaju AE) protokół przewidywał redukcję kolejnej dawki karboplatyny, wstrzymanie lub przerwanie leczenia

Grupa	Premedykacja	Schemat	Zasady modyfikacji dawki
GemCarbo		<u>gemcytabina</u> 1000 mg/m ² , we wlewie i.v., w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, maks. 6 cykli +	karboplatyną; leczenie karboplatyną przerywano w przypadku wystąpienia CrCl <30 ml/min (wg wzoru Cockrofta-Gaulta) • modyfikacja dawki gemcytabiny była dozwolona wg miejscowych charakterystyk produktów lecz- niczych i standardów instytucjonalnych
	przed (i po) podaniu kar- boplatyny – odpowied- nie nawodnienie	<u>karboplatyna</u> AUC 4,5 mg/ml/min lub AUC 5 mg/ml/min (odpo- wiednio do wytycznych obowią- zujących w ośrodku), dawka wy- liczona wg wzoru Calverta; we wlewie i.v., w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu, maks. 6 cykli	

W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji choroby (progresja kliniczna lub progresja potwierdzona przez BICR), rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (CTH – 6 cykli; pembrolizumab – 35 cykli; EV – nie określono maksymalnej liczby cykli). Leczenie przerywano także w przypadku wystąpienia ciąży, decyzją badacza lub pacjenta (z przyczyn innych niż AE), przerwania badania przez sponsora, ukończenia leczenia w badaniu lub innych (niezwiązanych z AE). W grupie EV+P u pacjentów odnoszących korzyści z leczenia można było rozważyć kontynuację leczenia po progresji choroby wg RECIST v1.1, do potwierdzenia progresji choroby wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1 dla immunoterapii (iRECIST) w ocenie badacza.

W grupie EV+P pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z EV mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem, a pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z pembrolizumabem mogli kontynuować leczenie EV. W grupie CTH pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z pochodną platyny mogli kontynuować leczenie gemcytabiną w monoterapii, a pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z gemcytabiną mogli kontynuować leczenie pochodną platyny.

W grupie kontrolnej, w przypadku pacjentów wyjściowo zakwalifikowanych do schematu GemCarbo, w przypadku poprawy stanu sprawności lub czynności nerek dozwolona była jednorazowa zmiana pochodnej platyny z karboplatyny na cisplatynę; w przypadku wystąpienia, po takiej zmianie, AE związanego z cisplatyną uniemożliwiającego dalsze leczenie, konieczne było zakończenie stosowania CTH. Zmiana stosowanej pochodnej platyny z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub progresji nie była dozwolona.

W przypadku randomizacji do grupy kontrolnej (CTH) zmiana leczenia na EV+P (tj. *cross-over* z grupy CTH do grupy EV+P) nie była dozwolona.

W każdej grupie dozwolone było stosowanie wszelkich terapii odpowiadających standardom opieki medycznej w danym regionie, które badacz uzna za konieczne dla zapewnienia dobrostanu pacjenta, z wyłączeniem niedozwolonych produktów leczniczych: systemowych terapii przeciwnowotworowych (poza hormonoterapią uzupełniającą w leczeniu radykalnym raka piersi lub gruczołu krokowego), immunoterapii lub chemioterapii innej niż określona protokołem, leków eksperymentalnych innych niż pembrolizumab i enfortumab wedotyny, radioterapii (z wyłączeniem radioterapii stabilnej, objawowej, nietargetowej zmiany kostnej) oraz żywych szczepionek – do 30 dni przed pierwszą dawką leku w badaniu i 90 dni po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu.

5.3.2 Czas trwania leczenia i liczba podanych cykli

Szczegółowe informacje dotyczące mediany czasu trwania i liczby podanych cykli poszczególnych terapii zastosowanych w badaniu EV-302, odnotowanych w dniu odcięcia danych do analizy, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – mediany czasu trwania leczenia i liczby podanych cykli; EV+P vs CTH: EV-302.

Charakterystyka	EV+P				CTH
	EV+P	EV	pembrolizumab		
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [mies.]	9,4 (0,3; 31,9)	7,0 (0,3; 31,9)	8,5 (0,3; 28,5)		4,1 (0,0; 7,7)
Liczba podanych cykli, mediana (zakres)	12 (1; 46)	9 (1; 46)	11 (1; 35)		6 (1; 6)

W dniu odcięcia danych do analizy głównej mediana czasu trwania leczenia w grupie EV+P wyniosła 9,4 miesiąca dla schematu skojarzonego EV+P, 7 mies. dla samego EV, a 8,5 mies. dla samego pembrolizumabu (mediana liczby cykli, odpowiednio, 12, 9 i 11). W grupie kontrolnej mediana czasu trwania CTH wyniosła 4,1 miesiąca, przy medianie liczby podanych cykli również maksymalnej liczbie zaplanowanych cykli CTH (tj. 6).

5.3.3 Kolejne terapie przeciwnowotworowe

Dostępne informacje dotyczące kolejnych terapii przeciwnowotworowej, z uwzględnieniem leczenia podtrzymującego dopuszczonego protokołem u pacjentów w grupie kontrolnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – kolejne terapie przeciwnowotworowe; EV+P vs CTH: EV-302.

Dalsze leczenie (w dniu odcięcia danych)		EV+P (N = 442)	CTH (N = 444)
Otrzymanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, n (%)		140 (31,7%)	313 (70,5%)
Kolejna terapia, n (%)			
Radioterapia paliatywna		32 (7,2%)	42 (9,5%)
Radioterapia niepaliatywna		6 (1,4%)	6 (1,4%)
Leczenie systemowe		128 (29,0%)	294 (66,2%)
Procedura chirurgiczna		8 (1,8%)	14 (3,2%)
Inne		1 (0,2%)	0
Liczba linii kolejnych terapii systemowych, n (%)			
1		94 (21,3%)	196 (44,1%)
2		22 (5,0%)	75 (16,9%)
≥3		12 (2,7%)	23 (5,2%)
Pierwsza kolejna terapia systemowa, n (%)			
Ogółem		128 (29,0%)	294 (66,2%)
Terapia oparta na pochodnej platyny	ogółem	110 (24,9%)	17 (3,8%)
	z cisplatyną	53 (12,0%)	8 (1,8%)
	z karboplatiną	56 (12,7%)	8 (1,8%)
	inna	1 (0,2%)	1 (0,2%)
	ogółem	7 (1,6%)	260 (58,6%)
Terapia z udziałem immunoterapii inhibitorem PD-1/PD-L1	leczenie podtrzymujące inhibitorem PD-1/PD-L1 ^{†^}	ogółem	0
		awelumab	0
		pembrolizumab	0
	inne leczenie z udziałem inhibitora PD-1/PD-L1		7 (1,6%)
Inne leczenie systemowe	ogółem	11 (2,5%)	17 (3,8%)
	EV	3 (0,7%)	3 (0,7%)
Druga i dalsze kolejne terapie systemowe, n (%)			
Terapia oparta na pochodnej platyny		8 (1,8%)	10 (2,3%)
Leczenie podtrzymujące inhibitorem PD-1/PD-L1		8 (1,8%)	7 (1,6%)
Inne leczenie z udziałem inhibitora PD-1/PD-L1		7 (1,6%)	12 (2,7%)

Inne leczenie systemowe	ogółem	24 (5,4%)	82 (18,5%)
	EV	0	54 (12,2%)
Czas od ostatniej dawki do pierwszej kolejnej terapii systemowej, rozpoczętej z powodu progresji choroby			
N		113	193
Średnia (SD) [mies.]		1,91 (2,32)	4,03 (3,81)
Mediana (zakres) [mies.]		1,02 (0,2; 17,7)	3,02 (0,3; 23,5)
† zastosowanie leczenia podtrzymującego było dozwolone wyłącznie w grupie kontrolnej (po CTH);			
^ w ramach leczenia podtrzymującego odnotowano zastosowanie następujących leków: atezolizumab, awelumab, ipilimumab, M 6223, niwolumab, Nktr 255, pembrolizumab			

W populacji ITT w dniu odcięcia danych do analizy statystycznej 32,6% (144 na 442) pacjentów w grupie EV+P wciąż otrzymywało przypisane leczenie, natomiast w grupie kontrolnej żaden pacjent nie otrzymywał już przypisanej CTH. Po leczeniu EV+P lub CTH w badaniu EV-302 kolejną, co najmniej jedną terapię przeciwnowotworową otrzymało (na dzień odcięcia danych do analizy), odpowiednio 31,7% i 70,5% pacjentów we wspomnianych ramionach badania. W przypadku, odpowiednio, 29,0% i 66,2% chorych w grupach EV+P i CTH pierwszym kolejnym leczeniem przeciwnowotworowym było leczenie systemowe. W grupie EV+P w kolejnej linii najczęściej stosowano chemioterapię z udziałem pochodnej platyny (24,9%, vs 3,8% w grupie kontrolnej), a w grupie CTH – terapię z udziałem immunoterapii inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (58,6%, vs 1,6% w grupie EV+P).

U 32,2% pacjentów w grupie kontrolnej po CTH zastosowano dopuszczone protokołem wyłącznie w tej grupie leczenie podtrzymujące inhibitorem PD-1 lub PD-L1, które nie było traktowane jako kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego (w analizie statystycznej PFS pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące po CTH nie byli w tym momencie cenzorowani); w zdecydowanej większości przypadków (94,4% [135 na 143] pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące) leczenie podtrzymujące stanowiła monoterapia awelumabem.

Po 0,7% pacjentów w obu grupach otrzymało w drugiej linii EV w monoterapii, natomiast w kolejnych liniach lek ten przyjęło jeszcze 12,2% pacjentów w ramieniu CTH.

Mediana czasu od ostatniej dawki leku w badaniu do rozpoczęcia kolejnej terapii systemowej wynosiła 1,02 mies. w grupie EV+P, w porównaniu z 4,03 mies. w grupie CTH, przy czym należy mieć na uwadze, że zaplanowana terapia CTH w grupie kontrolnej obejmowała maksymalnie 6 cykli, a przeciętny czas leczenia w ramieniu EV+P był znacznie dłuższy, niż w grupie kontrolnej (por. rozdz. 5.3.2 *Czas trwania leczenia i liczba podanych cykli*).

Dodatkowo, w doniesieniach konferencyjnych *Bedke 2024* i *Van Der Heijden 2024* scharakteryzowano przebieg dalszego leczenia w podgrupach pacjentów wyjściowo kwalifikujących się oraz nie

kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (odpowiednio N = 478 i N = 408). Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – kolejne terapie przeciwnowotworowe w podgrupie pacjentów kwalifikujących i niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; EV+P vs CTH: EV-302 (Bedke 2024, Van Der Heijden 2024).

Dalsze leczenie (w dniu odcięcia danych)			Pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną		Pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia cisplatyną	
			EV+P (N = 244)	CTH (N = 234)	EV+P (N = 198)	CTH (N = 210)
Otrzymanie kolejnej terapii przeciwnowotworowej, n (%)			85 (34,8%)	bd.	bd.	bd.
Pierwsza kolejna terapia systemowa, n (%)						
Terapia oparta na pochodnej platyny	ogółem		72 (29,5%)	bd.	bd.	bd.
	z cisplatyną		43 (17,6%)	bd.	10 (5,1%*)	bd.
	z karboplatiną		bd.	bd.	27 (13,6%*)	bd.
	inna		bd.	bd.	bd.	bd.
Terapia z udziałem immunoterapii inhibito- rem PD- 1/PD-L1	ogółem		bd.	146 (62,4%)	bd.	114 (54,3%)
	leczenie podtrzymujące inhibitorem PD-1/PD-L1+^	ogółem	bd.	bd.	bd.	bd.
		awelumab	bd.	83 (35,5%*)	bd.	52 (24,8%*)
		pembrolizumab	bd.	bd.	bd.	bd.
	leczenie II linii z udziałem inhibitora PD-1/PD-L1		bd.	59 (25,2%*)	bd.	58 (27,6%*)

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji

W subpopulacji chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną w dniu odcięcia danych do analizy statystycznej 33,6% (82 na 244) pacjentów w grupie EV+P wciąż otrzymywało przypisane leczenie, natomiast w grupie kontrolnej żaden pacjent nie otrzymywał już przypisanej CTH. W przypadku chorych przypisanych do EV+P, kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 34,8% pacjentów i w większości przypadków była to chemioterapia oparta na pochodnej platyny (29,5%). Z kolei w grupie CTH kolejną terapią była na ogół immunoterapia inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (62,4%); 35,5% chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną w grupie kontrolnej otrzymało leczenie podtrzymujące awelumabem, a 25,2% otrzymało inhibitor PD-1 lub PD-L1 w leczeniu II linii.

W subpopulacji chorych nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną w dniu odcięcia danych do analizy statystycznej 31,3% (62 na 128) pacjentów w grupie EV+P wciąż otrzymywało przypisane leczenie, natomiast w grupie kontrolnej żaden pacjent nie otrzymywał już przypisanej CTH. W przypadku chorych przypisanych do EV+P, kolejną linią leczenia była najczęściej chemioterapia z udziałem karboplatyny (13,6%); pomimo wyjściowej dyskwalifikacji 5,1% pacjentów w ramieniu EV+P tej podgrupy otrzymało w kolejnej linii leczenia CTH opartą na cisplatynie. W ramieniu kontrolnym pacjenci wyjściowo

niekwalifikujący się do cisplatyny najczęściej w kolejnej linii leczenia otrzymywali immunoterapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1 (54,3%); 24,8% rozpatrywanej grupy chorych otrzymało leczenie podtrzymujące awelumabem, a 27,6% – inhibitor PD-1 lub PD-L1 w leczeniu II linii.

5.4 Skuteczność kliniczna

W protokole badania *EV-302* zdefiniowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena progresji wg BICR). Zgodnie z predefiniowaną hierarchią formalnego testowania hipotez, w przypadku uzyskania istotnych statystycznie wyników w ocenie I-rzędowych punktów końcowych testowaniu podlegały kolejno następujące wyniki II-rzędowe: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR; ocena odpowiedzi wg BICR), czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP) i zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu. Wśród innych II-rzędowych punktów końcowych uwzględniono także kontrolę choroby (DCR) i czas trwania odpowiedzi (DoR) oraz jakość życia (QoL).

Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniu *EV-302*, uwzględnionych w przeglądzie własnym, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Definicje punktów końcowych skuteczności w badaniach z randomizacją, EV+P vs CTH: *EV-302*.

Punkt końcowy	Definicja i główne założenia analityczne	Status punktu końcowego w analizie statystycznej
Punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności		
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>)	• czas od randomizacji do daty zgonu, bez względu na jego przyczynę • W przypadku braku potwierdzenia zgonu czas przeżycia był cenzorowany w ostatnim znanym dniu życia pacjenta	I-rzędowy, z kontrolą błędów I rodzaju
Punkty końcowe odnoszące się do przebiegu choroby		
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>)	• czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu bez względu na przyczynę (do pierwszego z wymienionych zdarzeń) • obserwacje pacjentów, u których nie doszło do progresji ani zgonu cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej • obserwacje pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową (z wykluczeniem leczenia podtrzymującego, np. awelumabu, po CTH I linii z udziałem platyny) z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego† przed progresją choroby cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęciem nowej terapii • obserwacje pacjentów, w przypadku których wyniki oceny radiologicznej po randomizacji nie były dostępne cenzorowano w dniu randomizacji • obserwacje pacjentów, w przypadku których brakowało ≥ 2 ocen guza, a następnie zmarli cenzorowano w dniu ostatniej adekwatnej oceny guza przed pominiętymi wizytami	(1) progresja w ocenie BICR: I-rzędowy, z kontrolą błędów I rodzaju (2) progresja w ocenie badacza: II-rzędowy

Punkt końcowy	Definicja i główne założenia analityczne	Status punktu końcowego w analizie statystycznej
Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>Overall Response Rate</i>)	- proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>Complete Response</i>) lub częściowa (PR, ang. <i>Partial Response</i>) wg RECIST v1.1 - za odpowiedź „potwierdzoną” mogła być uznana wyłącznie odpowiedź utrzymująca się po co najmniej 4 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej - w głównej analizie ORR pacjenci, u których nie przeprowadzono co najmniej 2 ocen odpowiedzi w okresie obserwacji (ocena wstępnej odpowiedzi i badanie obrazowe potwierdzające odpowiedź) byli uznawani za osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie	(1) odpowiedź w ocenie BICR: II-rzędowy, uwzględniony w hierarchii hipotez (1.) (2) odpowiedź w ocenie badacza: II-rzędowy
Kontrola choroby (DCR, ang. <i>Disease Control Rate</i>)	- proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) lub stabilizacja choroby (StD, ang. <i>Stable Disease</i>) wg RECIST v1.1 - za odpowiedź „potwierdzoną” mogła być uznana wyłącznie odpowiedź utrzymująca się po co najmniej 4 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej - w przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła potwierdzona CR lub PR najlepszą uzyskaną odpowiedź definiowano jako chorobę stabilną (StD), jeżeli pacjent otrzymał co najmniej jedną ocenę odpowiedzi CR/PR/SD (lub nie-CR/nie-PD) po co najmniej 6 tygodniach od dnia randomizacji	(1) odpowiedź w ocenie BICR: II-rzędowy (2) odpowiedź w ocenie badacza: II-rzędowy
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. <i>Duration of Response</i>)	- czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi całkowitej lub częściowej (CR/PR), następnie potwierdzonej, wg RECIST v1.1, do dnia udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (do pierwszego z wymienionych zdarzeń) - cenzorowanie – takie samo, jak w PFS	(1) odpowiedź w ocenie BICR: II-rzędowy (2) odpowiedź w ocenie badacza: II-rzędowy
Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR, ang. <i>Duration of Complete Response</i>)	- czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi całkowitej (CR), następnie potwierdzonej, wg RECIST v1.1 w ocenie BICR, do dnia udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (do pierwszego z wymienionych zdarzeń) - cenzorowanie – bd.	Nie zdefiniowano w protokole (analiza <i>post-hoc</i>)
Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. <i>Time To Response</i>)	- czas od dnia randomizacji do pierwszej udokumentowanej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) - zasady oceny odpowiedzi – takie same, jak dla ORR[^]	Nie zdefiniowano w protokole [^]
Punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia / zorientowane na pacjenta (QoL/PROs)		
Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP; ang. <i>Time To Pain Progression</i>)	- czas od dnia randomizacji do dnia progresji dolegliwości bólowych, ocenianych w kwestionariuszu <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF) - progresję dolegliwości bólowych zdefiniowano jako (1) zwiększenie o ≥ 2 punkty (zmiana istotna dla pacjenta) wyniku w pytaniu 3 kwestionariusza BPI-SF (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin) względem wartości wyjściowej, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych ocenach lub (2) rozpoczęcie leczenia bólu nowym (względem stanu wyjściowego) lekiem opioidowym, którego stosowanie zostało utrzymane w ≥ 2 kolejnych ocenach, zgodnie z odpowiedziami na pytanie 7 kwestionariusza BPI-SF; w zależności od tego, które z opisanych zdarzeń wystąpi jako pierwsze - kwestionariusz BPI-SF był wypełniany przez pacjentów w wersji elektronicznej w dniu 1 badania (przed podaniem leków), co tydzień przez pierwsze 12 tygodni badania, a następnie co 3 tygodnie	II-rzędowy, uwzględniony w hierarchii hipotez (2.)

Punkt końcowy	Definicja i główne założenia analityczne	Status punktu końcowego w analizie statystycznej
	• obserwacje pacjentów, w przypadku których wyniki oceny bólu w BPI-SF w okresie obserwacji nie były dostępne oraz pacjentów z wyjściowym wynikiem „9” lub „10” w pytaniu 3 cenzorowano w dniu randomizacji • obserwacje pacjentów, którzy zmarli przed progresją dolegliwości bólowych, lub u których nie odnotowano progresji bólu, ani kolejnej terapii przeciwnowotworowej†, cenzorowano w dniu ostatniej oceny w BPI-SF • obserwacje pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową‡ przed progresją dolegliwości bólowych cenzorowano w dniu ostatniej oceny w BPI-SF w trakcie lub przed rozpoczęciem kolejnego leczenia przeciwnowotworowego†	
Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu	• średnia zmiana w odczuwanym nasileniu najgorszego bólu w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej, oceniana w kwestionariuszu BPI-SF (pytanie 3, o najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin) • kwestionariusz BPI-SF był wypełniany przez pacjentów w wersji elektronicznej w dniu 1 badania (przed podaniem leków), co tydzień przez pierwsze 12 tygodni badania, a następnie co 3 tygodnie do końca obserwacji, z uwzględnieniem czasu po progresji choroby	II-rzędowy, uwzględniony w hierarchii hipotez (3.)‡
Dolegliwości bólowe	• średnia zmiana wyniku w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej i czas do potwierdzonego pogorszenia dolegliwości bólowych w kwestionariuszu BPI-SF • kwestionariusz BPI-SF był wypełniany przez pacjentów w wersji elektronicznej w dniu 1 badania (przed podaniem leków), co tydzień przez pierwsze 12 tygodni badania, a następnie co 3 tygodnie do końca obserwacji, z uwzględnieniem czasu po progresji choroby	Nie zdefiniowano w protokole #, predefiniowana analiza opisowa
Jakość życia (QoL, ang. <i>Quality of Life</i>)	• średnia zmiana wyniku w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej i czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD, ang. <i>Time To Confirmed Deterioration</i>) w kwestionariuszu <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (EORTC-QLQ-C30); TTCD zdefiniowano jako klinicznie istotne zmniejszenie, o co najmniej 10 punktów, wskaźnika GHS/QoL, względem wartości wyjściowej, utrzymujące się przez dwie kolejne wizyty • średnia zmiana wyniku względem wartości wyjściowej w kwestionariuszu EQ-5D-5L: indeks i ocena w wizualnej skali analogowej (VAS; ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) • kwestionariusze QoL były wypełniane przez pacjentów w wersjach elektronicznych w dniu 1 badania (przed podaniem leków), co tydzień przez pierwsze 12 tygodni badania, a następnie co 3 tygodnie do końca obserwacji, z uwzględnieniem czasu po progresji choroby	II-rzędowy, predefiniowana analiza opisowa

† leczenia podtrzymującego (np. awelumabem), otrzymywanego po przerwaniu lub ukończeniu CTH w grupie kontrolnej nie uznawano za kolejną terapię przeciwnowotworową w schematach cenzorowania;

‡ ostatecznie w przypadku tego punktu końcowego nie przeprowadzono formalnego testu różnicy pomiędzy grupami EV+P i CTH, z uwagi na brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami EV+P vs CTH w ocenie TTPP (usytuowanego wyżej w predefiniowanej hierarchii hipotez);

^ TTR nie stanowił odrębnego punktu końcowego w protokole badania, natomiast w SAP podano definicję TTR jako elementu oceny ORR;

ocena dolegliwości bólowych w BPI-SF nie stanowiła odrębnego punktu końcowego w protokole badania (wobec TTPP i zmian nasilenia najgorszego bólu), natomiast w SAP zdefiniowano zaplanowaną dla oceny w BPI-SF analizę opisową

Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (w tym OS i PFS) analizowano metodą Kaplana-Meiera, a porównania międzygrupowe w zakresie wymienionych punktów końcowych przeprowadzono przy użyciu logarytmicznego testu rang (ang. *log-rank test*) ze stratyfikacją. Współczynniki HR z 95% CI szacowano w modelu proporcjonalnego hazardu Cox’a ze stratyfikacją. Analizę statystyczną dychotomicznych

punktów końcowych (ORR, DCR) przeprowadzono przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją. Zmienne ciągłe (zmiana nasilenia najgorszego bólu, PROs/QoL uwzględnione w hierarchii hipotez) analizowano w modelu mieszanym dla pomiarów powtarzanych (MMRM; ang. *Mixed Model For Repeated Measures*), z kontrolą zmiennych zakłócających. Wyniki oceny PROs i QoL w zakresie punktów końcowych nieuwzględnionych w hierarchii testowania hipotez wyłącznie podsumowano w postaci statystyk opisowych.

W wynikach analizy własnej przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczano w tabelach **pogrubioną czcionką**.

5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

5.4.1.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu EV-302 przeżycie całkowite (OS), analizowane w populacji ITT, stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono w zaplanowanej analizie śródkresowej, która spełniła kryteria predefiniowane w protokole badania dla analizy końcowej oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji. Wyniki oceny tego punktu końcowego zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) – populacja ITT; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	EV+P (N = 442)			CTH (N = 444)			HR (95% CI)†, p
		n (%)	estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]	
Powles 2024a, EPAR Padcev 2024	17,2	133 (30,1%)	6 mies.: 90,2% (87,0%; 92,6%)	31,5 (25,4; NE)	226 (50,9%)	6 mies.: 81,9% (77,9%; 85,2%)	16,1 (13,9; 18,3)	0,47 (0,38; 0,58), p < 0,001[^]
			12 mies.: 78,2% (73,9%; 81,9%)			12 mies.: 61,4% (56,6%; 65,9%)		
			18 mies.: 69,5% (64,4%; 74,1%)			18 mies.: 44,7% (39,2%; 50,1%)		
Powles 2025 [#]	29,1	203 (45,9%*)	12 mies.: 77,7% 24 mies.: 60,1%	33,8 (26,1; 39,3)	297 (66,9%*)	12 mies.: 61,1% 24 mies.: 35,4%	15,9 (13,6; 18,3)	0,51 (0,43; 0,61), p < 0,00001^{\$}

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

† 95% CI podano, jeśli był dostępny;

doniesienie konferencyjne;

[^] zakładany poziom istotności statystycznej (α) = 0,01548;

^{\$} wartość p nominalna (analiza opisowa)

Zgodnie z wynikami analizy głównej, w okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. zmarło 30,1% pacjentów w grupie EV+P i 50,9% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 53% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była

istotna statystycznie: HR = 0,47 (95% CI: 0,38; 0,58), $p < 0,001$. Mediana OS w grupie EV+P wyniosła 31,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 16,1 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na prawie dwukrotne wydłużenie mediany OS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia całkowitego w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 90,2% vs 81,9%; 78,2% vs 61,4% oraz 69,5% vs 44,7%, odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, obserwowano utrzymanie się przewagi EV+P nad CTH, w postaci znaczącej klinicznie poprawy OS wykazanej w analizie głównej. Do dnia daty odcięcia danych do analizy do progresji choroby zmarło 45,9% pacjentów w grupie EV+P i 66,9% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 49% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,51 (95% CI: 0,43; 0,61), $p < 0,00001$ – co jest wynikiem porównywalnym do efektu wykazanego w analizie głównej. W wydłużonej obserwacji różnica median OS pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść EV+P, uległa zwiększeniu w stosunku do analizy głównej: mediana OS w grupie EV+P wyniosła 33,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 15,9 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia całkowitego w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 77,7% vs 61,1% po 12 miesiącach oraz 60,1% vs 35,4% po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – widoczne różnice na korzyść EV+P także były w pełni spójne z przewagą tej terapii wykazaną w analizie podstawowej.

5.4.1.2 Analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki predefiniowanej analizy wrażliwości dla OS, wg danych dostępnych w *EPAR Padcev 2024*.

Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS) – analiza wrażliwości; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Scenariusz	EV+P (N = 442) mediana (95% CI) [mies.]	CTH (N = 444) mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
<i>EPAR Padcev 2024</i>	Analiza statystyczna bez stratyfikacji	31,5 (25,4; NE)	16,1 (13,9; 18,3)	0,486 (0,392; 0,602)
<i>EPAR Padcev 2024</i>	Korekta wpływu kolejnych terapii przeciw-nowotworowych metodą IPCW	nd.	nd.	0,482 (0,346; 0,672)

Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy wrażliwości były spójne z omówionymi wyżej wynikami analizy głównej. Rezygnacja ze stratyfikacji w modelu regresji Cox’a, jak również korekta wpływu kolejnych terapii przeciwnowotworowych metodą IPCW, pozostawały bez zauważalnego wpływu na oszacowanie względnego hazardu zgonu (HR równy, odpowiednio, 0,486 i 0,482, w porównaniu z 0,47 w analizie głównej).

5.4.1.3 Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym

W trakcie trwania badania *EV-302* doszło do istotnej zmiany praktyki klinicznej, w postaci dołączenia do standardowej chemioterapii I linii, opartej na pochodnej platyny, leczenia podtrzymującego inhibitorem PD-L1 – awelumabem, u pacjentów, u których po chemioterapii nie doszło do progresji choroby. Wpływ pojawienia się możliwości otrzymania leczenia podtrzymującego awelumabem w „standardowej” ścieżce pacjenta na oszacowanie najważniejszych korzyści z leczenia EV+P, był przedmiotem eksploracyjnej analizy FDA, której wyniki opublikowano w podsumowującym procedurę rejestracyjną tej terapii w USA opracowaniu *Brave 2024*.

W związku z zaistniałą zmianą w protokole badania *EV-302* wprowadzono poprawkę, zgodnie z którą leczenie podtrzymujące po CTH zostało dopuszczone w grupie kontrolnej, nie stanowiąc powodu do cenzorowania w analizie PFS (tj. nie było uznawane za nową linię leczenia przeciwnowotworowego). Poprawkę tę wprowadzono po włączeniu do badania 64% pacjentów (*Brave 2024*), ale w analizie wyników została ona zastosowana także wobec pacjentów zakwalifikowanych do badania przed jej dokonaniem. Zgodnie z analizą FDA, odpowiednio 402 (91,0%) i 408 (91,9%) pacjentów zostało poddanych randomizacji, odpowiednio, do grup EV+P i CTH, po rejestracji podtrzymującego leczenia awelumabem w regionie, w którym leczony był dany pacjent. Ostatecznie, wg danych FDA, na 444 chorych wylosowanych do grupy CTH w badaniu *EV-302*, 242 (55%) kwalifikowało się do podania leczenia podtrzymującego awelumabem, a 131 (30%) otrzymało to leczenie (*Brave 2024*). Wyniki analizy OS we wspomnianej subpopulacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
<i>Powles 2024a</i>	Populacja ITT	133/442 (30,1%)	31,5	226/444 (50,9%)	16,1	0,47 (0,38; 0,58)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
Rejestracja awelumabu w leczeniu podtrzymującym po CTH^						
Brave 2024	Pacjenci randomizowani po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym	bd./402	31,5	bd./408	16,1	0,465 (0,369; 0,587)

^ data rejestracji w regionie, w którym był leczony dany pacjent

W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać awelumab w leczeniu podtrzymującym po CTH I linii, z uwagi na dopuszczenie tej terapii do obrotu w regionie, w którym dany chory otrzymywał leczenie, mediany OS w grupach EV+P i CTH były tożsame z oszacowanymi dla populacji ITT. Oszacowany we wspomnianej subpopulacji hazard zgonu był porównywalny do uzyskanego w populacji ITT, odpowiednio 0,465 vs 0,47, a przewaga EV+P nad CTH w subpopulacji pacjentów, którzy mogli być leczeni awelumabem po CTH była istotna statystycznie.

5.4.1.4 Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji enfortumabu wedotyny w dalszej linii leczenia

W trakcie trwania badania *EV-302* doszło także do istotnej zmiany praktyki klinicznej w dalszych liniach leczenia, w postaci możliwości zastosowania enfortumabu wedotyny, w monoterapii, w dalszych liniach leczenia nieresekcyjnego i przerzutowego raka urotelialnego. Wpływ pojawienia się możliwości otrzymania wydłużającego całkowite przeżycie leczenia EV w monoterapii w „standardowej” ścieżce pacjenta na oszacowanie najważniejszych korzyści z leczenia EV+P, był przedmiotem eksploracyjnej analizy FDA. Wyniki wspomnianej analizy opublikowano w podsumowującym procedurę rejestracyjną kombinacji EV+P w USA opracowaniu *Brave 2024*.

Zgodnie z oszacowaniami FDA, odpowiednio 186 (42,1%) i 191 (43,0%) pacjentów zostało poddanych randomizacji, odpowiednio, do grup EV+P i CTH, po rejestracji monoterapii EV jako leczenia późniejszych linii w regionie, w którym leczony był dany pacjent. Ostatecznie, wg danych FDA, na 444 chorych wylosowanych do grupy CTH w badaniu *EV-302*, 289 (65%) kwalifikowało się do zastosowania EV w późniejszych liniach leczenia, a 53 (12%) otrzymało to leczenie (*Brave 2024*). Wyniki analizy OS we wspomnianej subpopulacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji EV w dalszej linii leczenia; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
<i>Powles 2024a</i>	Populacja ITT	133/442 (30,1%)	31,5	226/444 (50,9%)	16,1	0,47 (0,38; 0,58)
Rejestracja EV w dalszej linii leczenia^						
<i>Brave 2024</i>	Pacjenci randomizowani po rejestracji EV w dalszej linii leczenia	bd./186	25,6	bd./191	21,2	0,642 (0,446; 0,923)

^ data rejestracji w regionie, w którym był leczony dany pacjent

W subpopulacji pacjentów włączonych do badania po rejestracji EV w leczeniu późniejszych linii leczenia mediany OS w grupach EV+P i CTH były do siebie bardziej zbliżone, a hazard względny zgonu wskazywał na nieco mniejszą redukcję ryzyka w wyniku zastosowania EV+P zamiast CTH, w porównaniu z wynikami analizy w populacji ITT (HR równy, odpowiednio, 0,47 vs 0,642). Różnice te wskazują na możliwość zmniejszenia efektu EV+P względem CTH I linii ze względu na możliwość zastosowania EV w późniejszej linii u chorych poddanych w I linii standardowemu leczeniu. Niemniej, odnotowana w analizowanej subpopulacji chorych włączonych do badania po dopuszczeniu do obrotu EV w monoterapii w dalszych liniach leczenia redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania EV+P w I linii, o 36% względem CTH, nadal stanowi korzyść istotną statystycznie i klinicznie.

5.4.1.5 Analiza w innych podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy OS w podgrupach pacjentów. W publikacji głównej (*Powles 2024a*) opublikowano wyniki analizy w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Wyniki w dodatkowych podgrupach (wg wieku – węższe kategorie niż w analizie predefiniowanej oraz wg ekspresji nektyny-4) zidentyfikowano w dokumencie *EPAR Padcev 2024* oraz abstraktach konferencyjnych (*Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*). Analizę OS w podgrupach wykonano także w okresie obserwacji wydłużonym o dodatkowe 12 miesięcy (abstrakt i prezentacja konferencyjna *Powles 2025*).

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie EV-302 zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w pozostałych podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
Analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.)						
Powles 2024a	Populacja ITT	133/442 (30,1%)	31,5	226/444 (50,9%)	16,1	0,47 (0,38; 0,58)
Wiek, 2 kategorie						
Powles 2024a	<65 lat	39/144 (27,1%)	NO	58/135 (43%)	19,7	0,46 (0,30; 0,71)
	≥65 lat	94/298 (31,5%)	31,5	168/309 (54,4%)	14,6	0,48 (0,38; 0,63)
Wiek, 3 kategorie						
EPAR Padcev 2024	<65 lat	39/144 (27,1%)	NO (25,6; NE)	58/135 (43,0%)	19,7 (15,3; NE)	0,461 (0,300; 0,709)
	65 do <75 lat	56/196 (28,6%)	NO (25,4; NE)	107/201 (53,2%)	15,3 (13,1; 17,7)	0,461 (0,333; 0,640)
	≥75 lat	38/102 (37,3%)	31,5 (17,7; NE)	61/108 (56,5%)	12,1 (9,3; 18,3)	0,497 (0,323; 0,764)
Rasa						
Powles 2024a	Biała	104/308 (33,8%)	26,1	162/290 (55,9%)	15,3	0,47 (0,36; 0,60)
	Inna	29/134 (21,6%)	NO	64/154 (41,6%)	19,3	0,46 (0,29; 0,72)
Region						
Powles 2024a	Ameryka Płn.	40/103 (38,8%)	25,6	42/85 (49,4%)	21,2	0,71 (0,44; 1,12)
	Europa	56/172 (32,6%)	NO	110/197 (55,8%)	13,9	0,40 (0,28; 0,56)
	Reszta świata	37/167 (22,2%)	NO	74/162 (45,7%)	16,4	0,41 (0,27; 0,61)
Kikuchi 2024#	Azja†	bd./94 (bd.)	bd.	bd./82 (bd.)	bd.	0,34 (0,18; 0,65)
Płeć						
Powles 2024a	Kobiety	32/98 (32,7%)	25,4	54/108 (50,0%)	14,6	0,51 (0,32; 0,80)
	Mężczyźni	101/344 (29,4%)	31,5	172/336 (51,2%)	16,6	0,47 (0,36; 0,60)
Stan sprawności wg ECOG						
Powles 2024a	0	44/223 (19,7%)	NO	94/215 (43,7%)	18,4	0,36 (0,25; 0,53)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
	1 lub 2	89/219 (40,6%)	25,4	131/227 (57,7%)	13,1	0,54 (0,41; 0,72)
Pierwotne umiejscowienie guza						
Powles 2024a	Górne drogi moczowe	38/135 (28,1%)	NO	45/104 (43,3%)	18,4	0,53 (0,34; 0,83)
	Dolne drogi moczowe	94/305 (30,8%)	31,5	180/339 (53,1%)	15,6	0,46 (0,36; 0,59)
Przerzuty do wątroby						
Powles 2024a	Tak	43/100 (43%)	19,1	67/99 (67,7%)	10,1	0,47 (0,32; 0,71)
	Nie	90/342 (26,3%)	NO	159/345 (46,1%)	17,9	0,47 (0,36; 0,61)
Ekspresja PD-L1						
Powles 2024a	Niska (CPS <10)	53/184 (28,8%)	NO (22,3; NE)	99/185 (53,5%)	15,5 (12,9; 17,7)	0,44 (0,31; 0,61)
	Wysoka (CPS ≥10)	79/254 (31,1%)	31,5 (25,4; NE)	125/254 (49,2%)	16,6 (13,1; 20,6)	0,49 (0,37; 0,66)
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną						
Powles 2024a	Tak	69/244 (28,3%)	31,5 (25,4; NE)	106/234 (45,3%)	18,4 (16,4; 27,5)	0,53 (0,39; 0,72)
	Nie	64/198 (32,3%)	NO (20,7; NE)	120/210 (57,1%)	12,7 (11,4; 15,5)	0,43 (0,31; 0,59)
Umiejscowienie przerzutów						
Powles 2024a	Narządy trzewne	108/318 (34%)	25,6	182/318 (57,2%)	13,6	0,47 (0,37; 0,60)
	Wyłącznie węzły chłonne	22/103 (21,4%)	NO	39/104 (37,5%)	27,5	0,46 (0,27; 0,78)
Czynność nerek						
Powles 2024a	W normie	24/84 (28,6%)	26,1	44/95 (46,3%)	18,4	0,51 (0,30; 0,86)
	Łagodne upośledzenie	42/165 (25,5%)	NO	78/162 (48,1%)	16,4	0,44 (0,30; 0,65)
	Umiarkowane lub poważne upośledzenie	67/193 (34,7%)	31,5	104/187 (55,6%)	13,3	0,50 (0,37; 0,69)
Ekspresja nektyny-4 w tkance guza (H-score)*‡						
Powles 2024b#, EPAR Padcev 2024	<150	bd./38	18,4	bd./50	10,4	0,53 (0,27; 1,05)
	≥150 do <225	bd./50	25,4	bd./56	11,8	0,44 (0,22; 0,86)
	≥225	bd./306	31,5	bd./300	17,1	0,47 (0,36; 0,61)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
Analiza w okresie obserwacji wydłużonym o 12 miesięcy (data odcięcia: 08.08.2024 r.)						
Powles 2025#	Populacja ITT	203/442 (45,9%*)	33,8	297/444 (66,9%*)	15,9	0,513 (0,428; 0,614)
Wiek, 2 kategorie						
Powles 2025#	<65 lat	59/144 (41,0%*)	39,3	87/135 (64,4%*)	18,7	0,434 (0,307; 0,614)
	≥65 lat	144/298 (48,3%*)	27,1	210/309 (68,0%*)	14,6	0,544 (0,439; 0,674)
Rasa						
Powles 2025#	Biała	158/308 (51,3%*)	26,1	207/290 (71,4%*)	15,1	0,521 (0,422; 0,644)
	Inna	45/134 (33,6%*)	36,3	90/154 (58,4%*)	19,1	0,436 (0,302; 0,629)
Region						
Powles 2025#	Ameryka Płn.	57/103 (55,3%*)	25,7	54/85 (63,5%*)	21,0	0,672 (0,451; 1,000)
	Europa	90/172 (52,3%*)	25,6	140/197 (71,1%*)	14,6	0,522 (0,397; 0,687)
	Reszta świata	56/167 (33,5%*)	NO	103/162 (63,6%*)	15,5	0,386 (0,277; 0,539)
Płeć						
Powles 2025#	Kobiety	46/98 (46,9%*)	25,4	70/108 (64,8%*)	14,6	0,549 (0,371; 0,811)
	Mężczyźni	157/344 (45,6%*)	33,8	227/336 (67,6%*)	16,4	0,501 (0,407; 0,617)
Stan sprawności wg ECOG						
Powles 2025#	0	77/223 (34,5%*)	36,5	136/215 (63,3%*)	18,7	0,394 (0,296; 0,524)
	1 lub 2	126/219 (57,5%*)	22,8	160/227 (70,5%*)	13,3	0,621 (0,490; 0,787)
Pierwotne umiejscowienie guza						
Powles 2025#	Górne drogi moczowe	60/135 (44,4%*)	36,5	63/104 (60,6%*)	18,3	0,538 (0,371; 0,781)
	Dolne drogi moczowe	142/305 (46,6%*)	32,9	233/339 (68,7%*)	15,6	0,504 (0,408; 0,623)
Przerzuty do wątroby						
Powles 2025#	Tak	68/100 (68,0%*)	19,1	82/99 (82,8%*)	10,1	0,556 (0,399; 0,776)
	Nie	135/342 (39,5%*)	39,3	215/345 (62,3%*)	18,3	0,496 (0,400; 0,615)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
Ekspresja PD-L1						
Powles 2025 [#]	Niska (CPS <10)	91/184 (49,5%*)	31,2	136/185 (73,5%*)	15,1	0,472 (0,361; 0,618)
	Wysoka (CPS ≥10)	111/254 (43,7%*)	36,5	158/254 (62,2%*)	17,1	0,550 (0,431; 0,703)
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną						
Powles 2025 [#]	Tak	101/244 (41,4%*)	36,7 (31,5; NE)	143/234 (61,1%*)	18,7 (16,6; 22,1)	0,541 (0,419; 0,699)
	Nie	102/198 (51,5%*)	25,6 (22,7; 36,1)	154/210 (73,3%*)	12,7 (11,0; 14,7)	0,498 (0,386; 0,642)
Umiejscowienie przerzutów						
Powles 2025 [#]	Narządy trzewne	163/318 (51,3%*)	25,7	235/318 (73,9%*)	13,5	0,505 (0,412; 0,619)
	Wyłącznie węzły chłonne	34/103 (33,0%*)	NO	54/104 (51,9%*)	24,4	0,512 (0,332; 0,789)
Czynność nerek						
Powles 2025 [#]	W normie	33/84 (39,3%*)	39,3	61/95 (64,2%*)	18,6	0,496 (0,318; 0,773)
	Łagodne upośledzenie	69/165 (41,8%*)	36,5	101/162 (62,3%*)	18,4	0,502 (0,365; 0,689)
	Umiarkowane lub poważne upośledzenie	101/193 (52,3%*)	25,6	135/187 (72,2%*)	13,3	0,528 (0,405; 0,689)
Uzyskanie potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie ^{†&}						
Powles 2025 [#]	Tak	bd./133 (bd.)	bd.	bd./64 (bd.)	bd.	0,37 (0,17; 0,80)

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

^ jeśli dostępne;

† analiza eksploracyjna, w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji nektyny-4 (N = 800; 394 vs 406);

‡ ekspresję nektyny-4 w tkance guza nowotworowego oceniano retrospektywnie, w badaniu immunohistochemicznym (IHC);

doniesienie konferencyjne;

‡ podgrupa zdefiniowana *post-hoc*;

& szacowane OS w 24 mies.: 95,4% w grupie EV+P vs 85,8% w grupie CTH

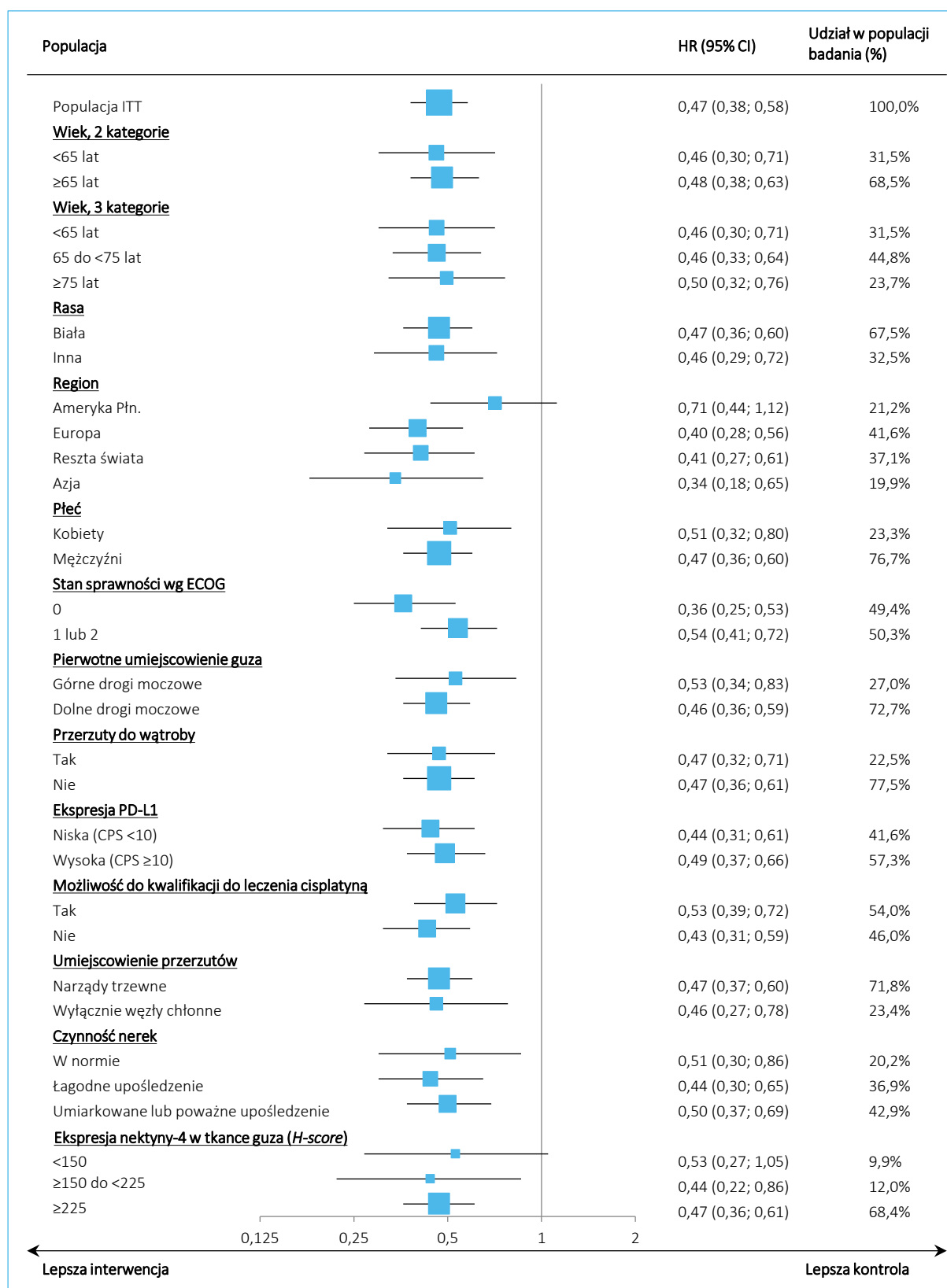
Oszacowanie korzyści z EV+P w stosunku do CTH w postaci poprawy OS było wysoce spójne w analizowanych podgrupach pacjentów – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Zauważalnie mniejszy niż w populacji ITT efekt EV+P zaobserwowano jedynie w przypadku podgrupy chorych leczonych w Ameryce Północnej, co zgodnie z analizą FDA mogło wynikać ze znacząco większego wykorzystywania leczenia podtrzymującego i nowoczesnych terapii kolejnych linii w ramieniu CTH w krajach Ameryki Północnej, w porównaniu z innymi regionami świata (*Brave*

2024); niemniej przewaga EV+P nad CTH oraz kliniczna istotność poprawy OS została utrzymana także w tej subpopulacji.

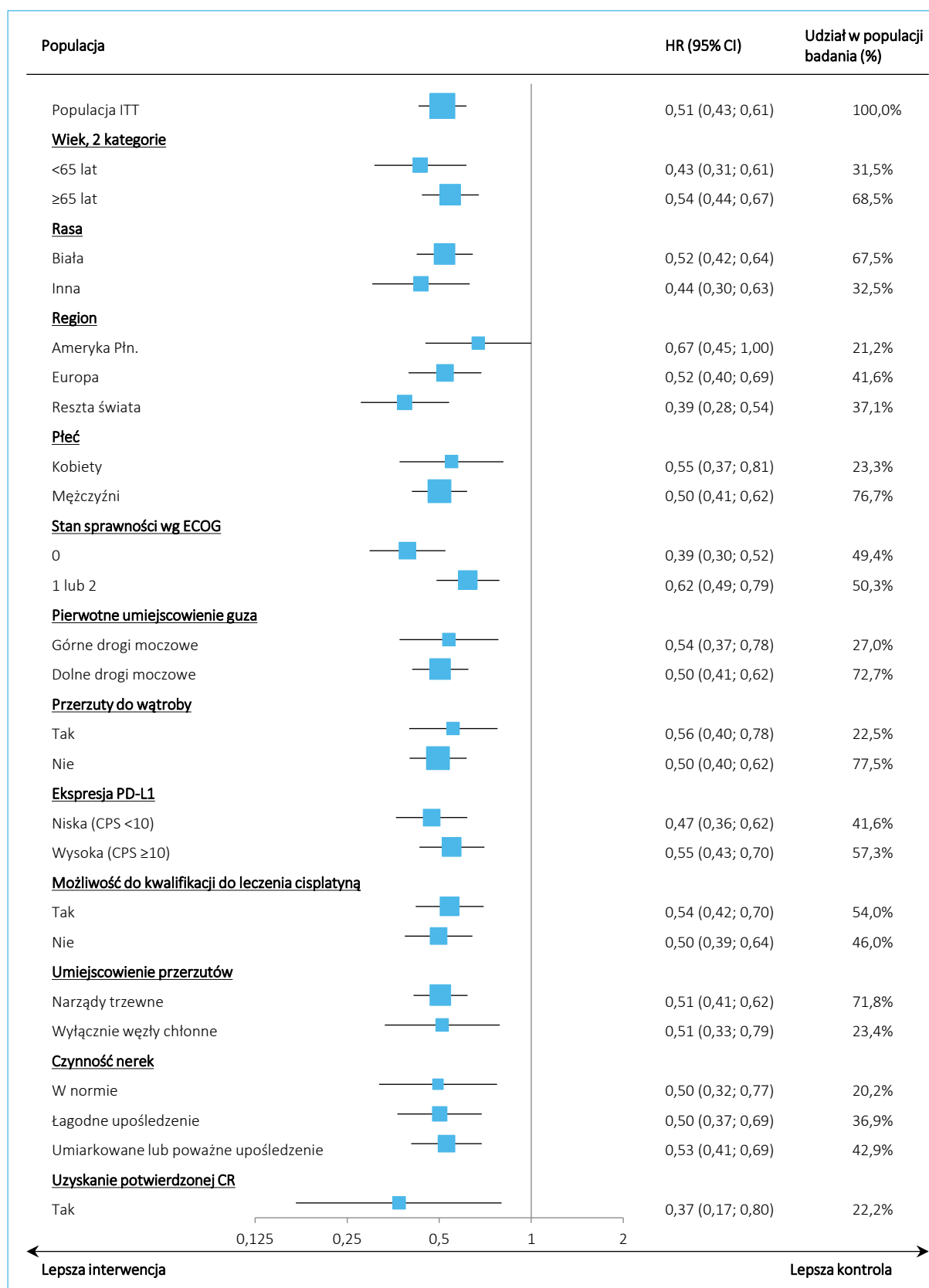
Wyniki porównania OS w podgrupach pacjentów leczonych EV+P vs CTH w okresie obserwacji wydłużonym o kolejne 12 miesięcy były spójne z uzyskanymi w analizie głównej. Dodatkowo we wspomnianej analizie oszacowano OS w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ocena BICR wg RECIST v1.1). Jej wyniki wskazują, że uzyskanie CR na terapię EV+P skutkuje znaczącą redukcją ryzyka zgonu w stosunku do uzyskania CR w wyniku leczenia CTH (HR = 0,37 [95% CI: 0,17; 0,80]). Szacowane dla tej podgrupy odsetki pacjentów przeżywających 2 lata od rozpoczęcia leczenia wynosiły 95,4% w grupie EV+P vs 85,8% w grupie CTH.

Wyniki oceny OS w podgrupach, przeprowadzonej w ramach analizy głównej, jak i analizy w wydłużonym okresie obserwacji, zaprezentowano również na wykresach poniżej.

Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup; analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.



Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup; analiza w wydłużonym okresie obserwacji (data odcięcia: 08.08.2024 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.



5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.4.2.1 Analiza w populacji ITT

W badaniu EV-302 przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizowane w populacji ITT, stanowiło pierwszorzędkowy punkt końcowy. Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono w zaplanowanej analizie śródkresowej, która spełniła kryteria predefiniowane w protokole badania dla analizy końcowej oraz po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji. Wyniki oceny tego punktu końcowego zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – populacja ITT; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	EV+P (N = 442)			CTH (N = 444)			HR (95% CI), p
		n (%)	estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]	
Powles 2024a, EPAR Padcev 2024	17,2	223 (50,5%)	6 mies.: 72,8% (68,3%; 76,8%)	12,5 (10,4; 16,6)	307 (69,1%)	6 mies.: 60,7% (55,7%; 65,4%)	6,3 (6,2; 6,5)	0,45 (0,38; 0,54), p < 0,001^
			12 mies.: 50,7% (45,6%; 55,5%)			12 mies.: 21,6% (17,2%; 26,2%)		
			18 mies.: 43,9% (38,5%; 49,1%)			18 mies.: 11,7% (8,0%; 16,1%)		
Powles 2025#	29,1	262 (59,3%*)	12 mies.: 51,4% 24 mies.: 37,1%	12,5 (10,4; 16,6)	317 (71,4%*)	12 mies.: 21,7% 24 mies.: 12,6%	6,3 (6,2; 6,5)	0,48 (0,41; 0,57), p < 0,00001\$

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

† 95% CI podano, jeśli był dostępny;

doniesienie konferencyjne;

[^] zakładany poziom istotności statystycznej (α) = 0,005;

^{\$} wartość p nominalna (analiza opisowa)

Zgodnie z wynikami analizy głównej, w okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. do progresji choroby lub zgonu doszło u 50,5% pacjentów w grupie EV+P i 69,1% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 55% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,45 (95% CI: 0,38; 0,54), p < 0,001. Mediana PFS w grupie EV+P wyniosła 12,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 6,3 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w porównywanym grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 72,8% vs 60,7%; 50,7% vs 21,6% oraz 43,9% vs 11,7%, odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, obserwowano utrzymanie się przewagi EV+P nad CTH, w postaci znaczącej klinicznie korzyści w PFS wykazanej w analizie głównej. Do dnia daty

odcinka danych do analizy do progresji choroby lub zgonu doszło u 59,3% pacjentów w grupie EV+P i 71,4% pacjentów w grupie CTH. Podobnie jak w analizie głównej, ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, o 52%: HR = 0,48 (95% CI: 0,41; 0,57), $p < 0,00001$. Mediany PFS w grupach EV+P i CTH nie uległy zmianie w stosunku do wyników analizy podstawowej; wyniosły odpowiednio 12,5 miesiąca vs 6,3 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 51,4% vs 21,7% po 12 miesiącach oraz 37,1% vs 12,6% po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – widoczne różnice na korzyść EV+P także były w pełni spójne z przewagą tej terapii wykazaną w analizie podstawowej.

5.4.2.2 Analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki predefiniowanej analizy wrażliwości dla PFS, wg danych dostępnych w *EPAR Padcev 2024*.

Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza wrażliwości; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Scenariusz	EV+P (N = 442) mediana (95% CI) [mies.]	CTH (N = 444) mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
<i>EPAR Padcev 2024</i>	Analiza statystyczna bez stratyfikacji	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)	0,460 (0,386; 0,548)
<i>EPAR Padcev 2024</i>	Bez cenzorowania w momencie rozpoczęcia nowej terapii przed progresją lub zgonem	12,3 (10,3; 16,6)	6,2 (6,2; 6,4)	0,446 (0,375; 0,530)
<i>EPAR Padcev 2024</i>	Bez cenzorowania z powodu ≥ 2 brakujących ocen guza	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)	0,453 (0,380; 0,540)

Wyniki przeprowadzonej przez autorów badania analizy wrażliwości były spójne z omówionymi wyżej wynikami analizy głównej. Rezygnacja ze stratyfikacji w modelu regresji Cox'a, jak również rezygnacja z wybranych przyczyn cenzorowania, pozostawały bez zauważalnego wpływu na oszacowanie względnego hazardu progresji lub zgonu (HR równy, odpowiednio, 0,460, 0,446 i 0,453, w porównaniu z 0,45 w analizie głównej).

5.4.2.3 Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym

W związku z zaistniałą zmianą w protokole badania EV-302 wprowadzono poprawkę, zgodnie z którą leczenie podtrzymujące po CTH zostało dopuszczone w grupie kontrolnej, nie stanowiąc powodu do cenzorowania w analizie PFS (tj. nie było uznawane za nową linię leczenia przeciwnowotworowego). Poprawkę tę wprowadzono po włączeniu do badania 64% pacjentów (*Brave 2024*), ale w analizie wyników została ona zastosowana także wobec pacjentów zakwalifikowanych do badania przed jej dokonaniem. Zgodnie z analizą FDA, odpowiednio 402 (91,0%) i 408 (91,9%) pacjentów zostało poddanych randomizacji, odpowiednio, do grup EV+P i CTH, po rejestracji podtrzymującego leczenia awelumabem w regionie, w którym leczony był dany pacjent. Ostatecznie, wg danych FDA, na 444 chorych wylosowanych do grupy CTH w badaniu EV-302, 242 (55%) kwalifikowało się do podania leczenia podtrzymującego awelumabem, a 131 (30%) otrzymało to leczenie (*Brave 2024*). Wyniki analizy PFS we wspomnianej subpopulacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
<i>Powles 2024a</i>	Populacja ITT	223/442 (50,5%)	12,5	307/444 (69,1%)	6,3	0,45 (0,38; 0,54)
Rejestracja awelumabu w leczeniu podtrzymującym po CTH^						
<i>Brave 2024</i>	Pacjenci randomizowani po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym	bd./402	12,7	bd./408	6,3	0,450 (0,373; 0,542)

^ data rejestracji w regionie, w którym był leczony dany pacjent

W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać awelumab w leczeniu podtrzymującym po CTH I linii, z uwagi na dopuszczenie tej terapii do obrotu w regionie, w którym dany chory otrzymywał leczenie, mediany PFS w grupach EV+P i CTH były zbliżone do oszacowanych w populacji ITT. Oszacowany we wspomnianej subpopulacji hazard progresji lub zgonu był tożsamy z uzyskanym w populacji ITT, a przewaga EV+P nad CTH w subpopulacji pacjentów, którzy mogli być leczeni awelumabem po CTH była istotna statystycznie.

5.4.2.4 Analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji enfortumabu wedotyny w dalszej linii leczenia

W trakcie trwania badania EV-302 doszło także do istotnej zmiany praktyki klinicznej w dalszych liniach leczenia, w postaci możliwości zastosowania enfortumabu wedotyny, w monoterapii, w dalszych liniach leczenia nieresekcyjnego i przerzutowego raka urotelialnego. Wpływ pojawienia się możliwości otrzymania wydłużającego całkowite przeżycie leczenia EV w monoterapii w „standardowej” ścieżce pacjenta na oszacowanie najważniejszych korzyści z leczenia EV+P, był przedmiotem eksploracyjnej analizy FDA. Wyniki wspomnianej analizy opublikowano w podsumowującym procedurę rejestracyjną kombinacji EV+P w USA opracowaniu *Brave 2024*.

Zgodnie z oszacowaniami FDA, odpowiednio 186 (42,1%) i 191 (43,0%) pacjentów zostało poddanych randomizacji, odpowiednio, do grup EV+P i CTH, po rejestracji monoterapii EV jako leczenia późniejszych linii w regionie, w którym leczony był dany pacjent. Ostatecznie, wg danych FDA, na 444 chorych wylosowanych do grupy CTH w badaniu EV-302, 289 (65%) kwalifikowało się do zastosowania EV w późniejszych liniach leczenia, a 53 (12%) otrzymało to leczenie (*Brave 2024*). Wyniki analizy PFS we wspomnianej subpopulacji pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji EV w dalszej linii leczenia; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
<i>Powles 2024a</i>	Populacja ITT	223/442 (50,5%)	12,5	307/444 (69,1%)	6,3	0,45 (0,38; 0,54)
Rejestracja EV w dalszej linii leczenia^						
<i>Brave 2024</i>	Pacjenci randomizowani po rejestracji EV w dalszej linii leczenia	bd./186	10,4	bd./191	6,2	0,537 (0,406; 0,709)

^ data rejestracji w regionie, w którym był leczony dany pacjent

W subpopulacji pacjentów włączonych do badania po rejestracji EV w leczeniu późniejszych linii leczenia mediana PFS w grupie EV+P była niższa, niż oszacowana w populacji ITT (odpowiednio 10,4 i 12,5 mies.), natomiast mediana PFS w grupie CTH – zbliżona do oszacowanej w populacji ITT (odpowiednio 6,3 vs 6,2 mies.). Hazard względny progresji lub zgonu wskazywał na nieco mniejszą redukcję ryzyka w wyniku zastosowania EV+P zamiast CTH, w porównaniu z wynikami analizy w populacji ITT (HR równy, odpowiednio, 0,45 vs 0,537). Różnice te wskazują na możliwość zmniejszenia efektu EV+P względem CTH I linii ze względu na możliwość zastosowania EV w późniejszej linii u chorych poddanych w I linii

standardowemu leczeniu. Niemniej, odnotowana w analizowanej subpopulacji chorych włączonych do badania po dopuszczeniu do obrotu EV w monoterapii w dalszych liniach leczenia redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania EV+P w I linii, o 46% względem CTH, nadal stanowi korzyść istotną statystycznie i klinicznie.

5.4.2.5 Analiza w innych podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy PFS w podgrupach pacjentów. W publikacji głównej (*Powles 2024a*) opublikowano wyniki analizy w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Wyniki w dodatkowych podgrupach (wg wieku – węższe kategorie niż w analizie predefiniowanej oraz wg ekspresji nektyny-4) zidentyfikowano w dokumencie *EPAR Padcev 2024* oraz abstraktach konferencyjnych (*Kikuchi 2024, Powles 2024b*). Analizę PFS w podgrupach wykonano także w okresie obserwacji wydłużonym o dodatkowe 12 miesięcy (abstrakt i prezentacja konferencyjna *Powles 2025*).

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EV-302* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza w pozostałych podgrupach; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
Analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.)						
Powles 2024a	Populacja ITT	223/442 (50,5%)	12,5	307/444 (69,1%)	6,3	0,45 (0,38; 0,54)
Wiek, 2 kategorie						
Powles 2024a	<65 lat	75/144 (52,1%)	12,7	88/135 (65,2%)	6,4	0,45 (0,32; 0,62)
	≥65 lat	148/298 (49,7%)	12,0	219/309 (70,9%)	6,2	0,45 (0,36; 0,56)
Wiek, 3 kategorie						
EPAR Padcev 2024	<65 lat	75/144 (52,1%)	12,7 (10,3; 22,3)	88/135 (65,2%)	6,4 (6,2; 7,3)	0,446 (0,321; 0,621)
	65 do <75 lat	100/196 (51,0%)	12,0 (8,3; 18,5)	139/201 (69,2%)	6,3 (6,2; 7,2)	0,494 (0,379; 0,645)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
	≥75 lat	48/102 (47,1%)	12,3 (8,3; NE)	80/108 (74,1%)	6,0 (4,4; 6,2)	0,369 (0,251; 0,541)
Rasa						
Powles 2024a	Biała	168/308 (54,5%)	10,4	207/290 (71,4%)	6,2	0,48 (0,39; 0,60)
	Inna	55/134 (41%)	22,3	100/154 (64,9%)	6,5	0,39 (0,27; 0,55)
Region						
Powles 2024a	Ameryka Płn.	58/103 (56,3%)	12,0	55/85 (64,7%)	6,3	0,56 (0,38; 0,82)
	Europa	94/172 (54,7%)	10,4	144/197 (73,1%)	6,3	0,50 (0,38; 0,66)
	Reszta świata	71/167 (42,5%)	NO	108/162 (66,7%)	6,2	0,35 (0,26; 0,48)
Kikuchi 2024#	Azja†	bd./94 (bd.)	bd.	bd./82 (bd.)	bd.	0,30 (0,19; 0,48)
Płeć						
Powles 2024a	Kobiety	55/98 (56,1%)	10,4	74/108 (68,5%)	6,1	0,49 (0,34; 0,71)
	Mężczyźni	168/344 (48,8%)	14,6	233/336 (69,3%)	6,3	0,44 (0,36; 0,54)
Stan sprawności wg ECOG						
Powles 2024a	0	93/223 (41,7%)	22,3	146/215 (67,9%)	6,7	0,36 (0,28; 0,48)
	1 lub 2	130/219 (59,4%)	9,3	161/227 (70,9%)	6,1	0,53 (0,42; 0,68)
Pierwotne umiejscowienie guza						
Powles 2024a	Górne drogi moczowe	69/135 (51,1%)	12,7	70/104 (67,3%)	6,2	0,50 (0,35; 0,71)
	Dolne drogi moczowe	152/305 (49,8%)	12,5	236/339 (69,6%)	6,3	0,44 (0,35; 0,54)
Przerzuty do wątroby						
Powles 2024a	Tak	66/100 (66%)	8,2	78/99 (78,8%)	6,0	0,53 (0,38; 0,76)
	Nie	157/342 (45,9%)	16,4	229/345 (66,4%)	6,4	0,43 (0,35; 0,52)
Ekspresja PD-L1						
Powles 2024a	Niska (CPS <10)	105/184 (57,1%)	10,5 (8,3; 12,7)	127/185 (68,6%)	6,3 ^s (6,1; 7,2)	0,50 (0,38; 0,65)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
	Wysoka (CPS ≥10)	116/254 (45,7%)	18,5 (10,4; NE)	176/254 (69,3%)	6,2 (6,1; 6,5)	0,42 (0,33; 0,53)
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną						
Powles 2024a	Tak	117/244 (48%)	14,6 (10,4; NE)	149/234 (63,7%)	6,5 (6,3; 8,1)	0,48 (0,38; 0,62)
	Nie	106/198 (53,5%)	10,6 (8,3; 15,3)	158/210 (75,2%)	6,1 (5,3; 6,2)	0,43 (0,33; 0,55)
Umiejscowienie przerzutów						
Powles 2024a	Narządy trzewne	176/318 (55,3%)	10,4	238/318 (74,8%)	6,2	0,45 (0,37; 0,55)
	Wyłącznie węzły chłonne	38/103 (36,9%)	NO	55/104 (52,9%)	8,3	0,40 (0,26; 0,62)
Czynność nerek						
Powles 2024a	W normie	38/84 (45,2%)	18,7	61/95 (64,2%)	6,7	0,46 (0,30; 0,71)
	Łagodne upośledzenie	79/165 (47,9%)	12,7	114/162 (70,4%)	6,3	0,46 (0,34; 0,62)
	Umiarkowane lub poważne upośledzenie	106/193 (54,9%)	10,5	132/187 (70,6%)	6,2	0,47 (0,36; 0,61)
Ekspresja nektyny-4 w tkance guza (H-score) ^{†‡}						
Powles 2024b [#] , EPAR Padcev 2024	<150	bd./38	10,4	bd./50	6,2	0,54 (0,29; 1,00)
	≥150 do <225	bd./50	6,3	bd./56	6,2	0,68 (0,41; 1,13)
	≥225	bd./306	14,6	bd./300	6,4	0,40 (0,32; 0,50)
Analiza w okresie obserwacji wydłużonym o 12 miesięcy (data odcięcia: 08.08.2024 r.)						
Powles 2025 [#]	Populacja ITT	262/442 (59,3%*)	12,5	317/444 (71,4%*)	6,3	0,481 (0,407; 0,570)
Wiek, 2 kategorie						
Powles 2025 [#]	<65 lat	87/144 (60,4%*)	14,6	90/135 (66,7%*)	6,4	0,490 (0,358; 0,670)
	≥65 lat	175/298 (58,7%*)	12,3	227/309 (73,5%*)	6,2	0,478 (0,390; 0,585)
Rasa						
Powles 2025 [#]	Biała	191/308 (62,0%*)	10,5	214/290 (73,8%*)	6,2	0,492 (0,401; 0,604)
	Inna	71/134 (53,0%*)	19,2	103/154 (66,9%*)	6,5	0,461 (0,335; 0,633)
Region						
Powles 2025 [#]	Ameryka Płn.	72/103 (69,9%*)	10,3	57/85 (67,1%*)	6,3	0,605 (0,418; 0,876)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
	Europa	102/172 (59,3%*)	10,4	149/197 (75,6%*)	6,3	0,523 (0,403; 0,678)
	Reszta świata	88/167 (52,7%*)	19,3	111/162 (68,5%*)	6,2	0,376 (0,279; 0,508)
Płeć						
Powles 2025 [#]	Kobiety	59/98 (60,2%*)	10,4	75/108 (69,4%*)	6,1	0,505 (0,351; 0,727)
	Mężczyźni	203/344 (59,0%*)	14,0	242/336 (72,0%*)	6,3	0,468 (0,385; 0,569)
Stan sprawności wg ECOG						
Powles 2025 [#]	0	121/223 (54,3%*)	17,3	151/215 (70,2%*)	6,7	0,404 (0,314; 0,520)
	1 lub 2	141/219 (64,4%*)	9,3	166/227 (73,1%*)	6,1	0,555 (0,440; 0,699)
Pierwotne umiejscowienie guza						
Powles 2025 [#]	Górne drogi moczowe	81/135 (60,0%*)	12,3	70/104 (67,3%*)	6,2	0,542 (0,384; 0,763)
	Dolne drogi moczowe	179/305 (58,7%*)	12,8	246/339 (72,6%*)	6,3	0,462 (0,379; 0,564)
Przerzuty do wątroby						
Powles 2025 [#]	Tak	74/100 (74,0%*)	8,1	80/99 (80,8%*)	6,0	0,548 (0,392; 0,766)
	Nie	188/342 (55,0%*)	16,4	237/345 (68,7%*)	6,4	0,458 (0,376; 0,557)
Ekspresja PD-L1						
Powles 2025 [#]	Niska (CPS <10)	122/184 (66,3%*)	10,5	131/185 (70,8%*)	6,3	0,517 (0,400; 0,667)
	Wysoka (CPS ≥10)	138/254 (54,3%*)	16,4	182/254 (71,7%*)	6,2	0,459 (0,365; 0,576)
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną						
Powles 2025 [#]	Tak	140/244 (57,4%*)	15,0	155/234 (66,2%*)	6,5	0,518 (0,409; 0,655)
	Nie	122/198 (61,6%*)	10,6	162/210 (77,1%*)	6,1	0,455 (0,357; 0,580)
Umiejscowienie przerzutów						
Powles 2025 [#]	Narządy trzewne	203/318 (63,8%*)	10,4	242/318 (76,1%*)	6,2	0,477 (0,393; 0,579)
	Wyłącznie węzły chłonne	50/103 (48,5%*)	22,1	60/104 (57,7%*)	8,3	0,473 (0,317; 0,704)

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
Czynność nerek						
Powles 2025#	W normie	47/84 (56,0%*)	18,7	64/95 (67,4%*)	6,7	0,520 (0,350; 0,774)
	Łagodne upośledzenie	91/165 (55,2%*)	12,7	118/162 (72,8%*)	6,3	0,477 (0,358; 0,636)
	Umiarkowane lub poważne upośledzenie	124/193 (64,2%*)	10,5	135/187 (72,2%*)	6,2	0,493 (0,381; 0,637)
Uzyskanie potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie†&						
Powles 2025#	Tak	bd./133 (bd.)	bd.	bd./64 (bd.)	bd.	0,36 (0,21; 0,61)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ jeśli dostępne;

\$ w publikacji Powles 2024a (Figure 1B) podano wartość 6,3 mies., a w suplemencie do tej publikacji (Figure S3D) – 6,2 mies.;

† analiza eksploracyjna, w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji nektyny-4 (N = 800; 394 vs 406);

‡ ekspresję nektyny-4 w tkance guza nowotworowego oceniano retrospektywnie, w badaniu immunohistochemicznym (IHC);

doniesienie konferencyjne;

‡ podgrupa zdefiniowana *post-hoc*;

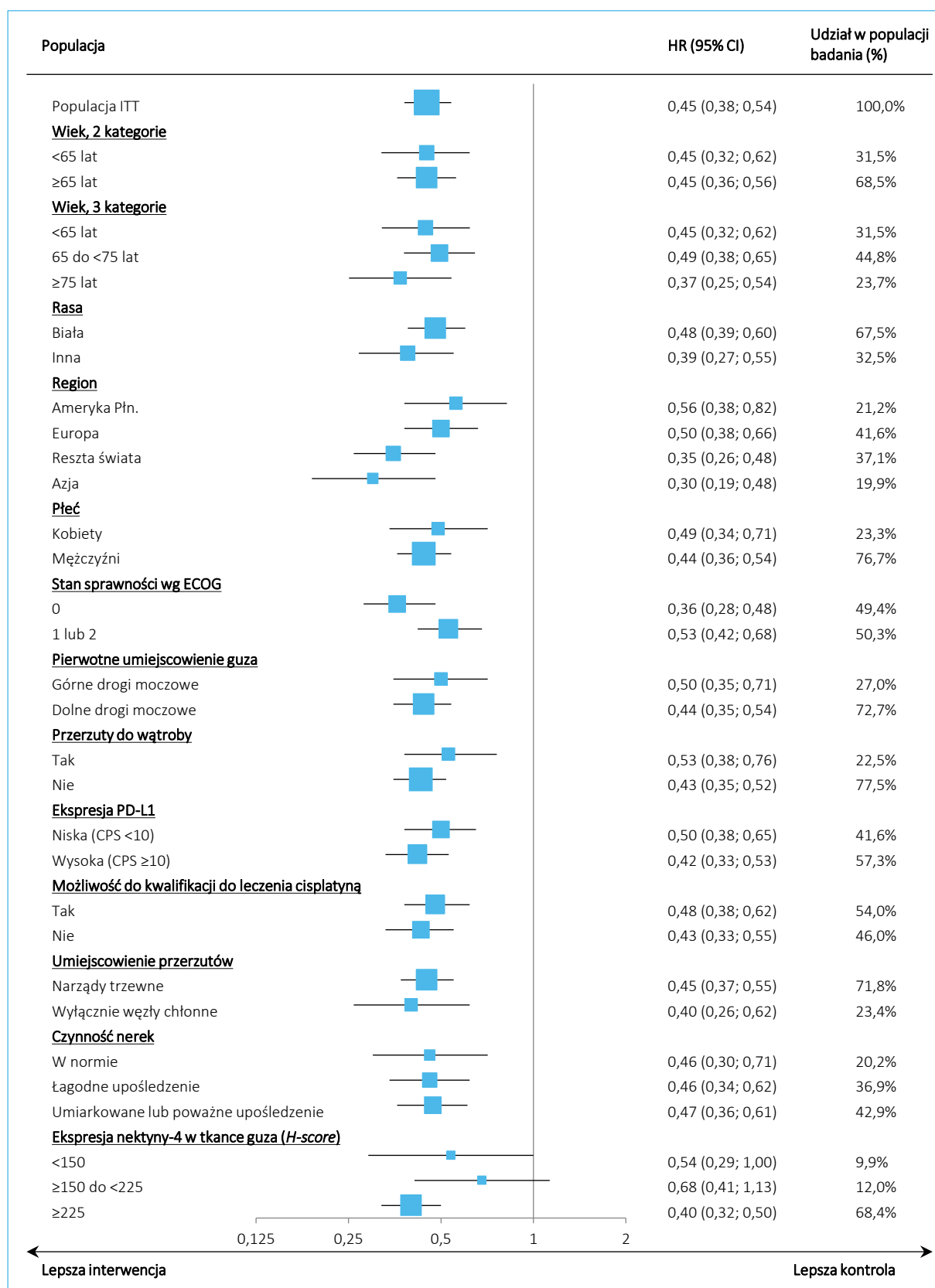
& szacowane PFS w 24 mies.: 78,2% w grupie EV+P vs 53,7% w grupie CTH

Oszacowanie korzyści z EV+P w stosunku do CTH w postaci poprawy PFS było wysoce spójne w analizowanych podgrupach pacjentów – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Zauważalnie mniejszy niż w populacji ITT efekt EV+P zaobserwowano jedynie w przypadku podgrupy chorych z pośrednim stopniem ekspresji nektyny-4 w tkankach guza nowotworowego, była to jednak podgrupa o bardzo małej liczebności (12% włączonych pacjentów), a przewaga EV+P nad CTH oraz kliniczna istotność poprawy PFS została utrzymana także w tej subpopulacji.

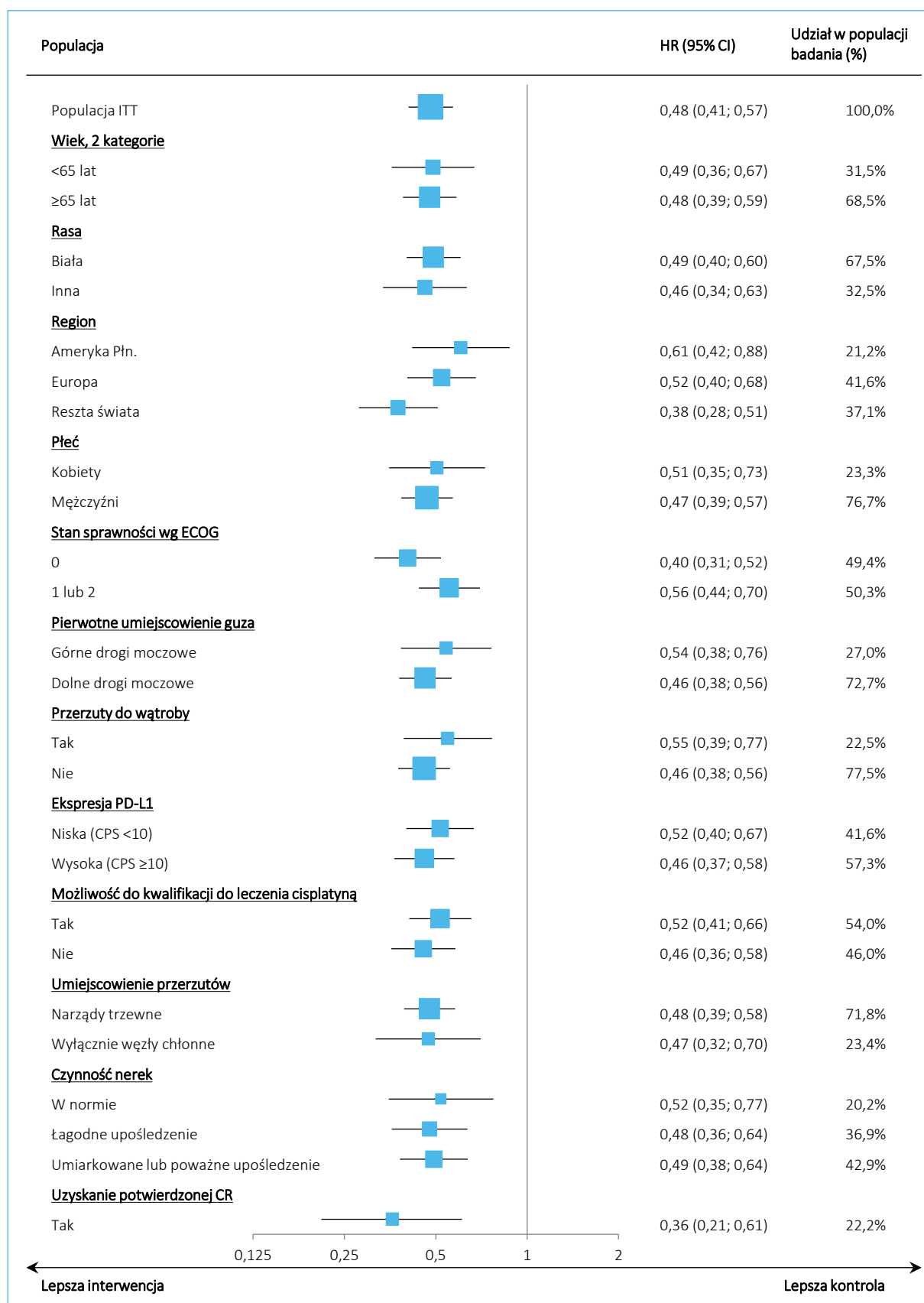
Wyniki porównania PFS pacjentów leczonych EV+P vs CTH w okresie obserwacji wydłużonym o kolejne 12 miesięcy były wysoce zbliżone do uzyskanych w analizie głównej. Dodatkowo we wspomnianej analizie oszacowano PFS w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie (ocena BICR wg RECIST v1.1). Jej wyniki wskazują, że uzyskanie CR na terapię EV+P skutkuje znaczącą redukcją ryzyka progresji lub zgonu w stosunku do uzyskania CR w wyniku leczenia CTH (HR = 0,36 [95% CI: 0,21; 0,61]). Szacowane dla tej podgrupy odsetki pacjentów przeżywających bez progresji choroby 2 lata od rozpoczęcia leczenia wynosiły 78,2% w grupie EV+P vs 53,7% w grupie CTH.

Wyniki oceny PFS w podgrupach, przeprowadzonej w ramach analizy głównej, jak i analizy w wydłużonym okresie obserwacji, zaprezentowano również na wykresach poniżej.

Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza podgrup; analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.



Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza podgrup; analiza w wydłużonym okresie obserwacji (data odcięcia: 08.08.2024 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.



5.4.3 Odpowiedź na leczenie (ORR)

5.4.3.1 Analiza w populacji RES

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (wg BICR) oceniono w badaniu EV-302 jako drugorzędowy punkt końcowy, uwzględniony w hierarchii hipotez poddawanych formalnej analizie statystycznej. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (ORR) zdefiniowano jako proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR) według kryteriów RECIST v1.1. Za odpowiedź „potwierdzoną” mogła być uznana wyłącznie odpowiedź utrzymująca się po co najmniej 4 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej. Oceny dokonano w populacji pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny odpowiedzi (populacja RES). Dostępne wyniki pochodzą z analizy głównej oraz analizy przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji. W tabeli poniżej podano wyniki oceny ORR, jak również szczegółowe wyniki oceny najlepszej obserwowanej odpowiedzi na leczenie (BOR; ang. *Best Overall Response*), stanowiące podstawę oszacowania ORR.

Tabela 30. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) i najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – populacja RES; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Punkt końcowy	Publikacja źródłowa	EV+P (N = 437) n (%) [95% CI]^	CTH (N = 441) n (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.), mediana okresu obserwacji 17,2 mies.					
ORR	<i>Powles 2024a</i>	296 (67,7%) [63,1%; 72,1%]	196 (44,4%) [39,7%; 49,2%]	1,52 (1,35; 1,72) p < 0,0001 [†]	0,23 (0,17; 0,30) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie (BOR)					
CR	<i>Powles 2024a</i>	127 (29,1%)	55 (12,5%)	2,33 (1,75; 3,11) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,22) NNT = 7 (5; 9) p < 0,0001
PR	<i>Powles 2024a</i>	169 (38,7%)	141 (32,0%)	1,21 (1,01; 1,45) p = 0,0385	0,07 (0,00; 0,13) NNT = 15 (8; 256) p = 0,0374
StD	<i>Powles 2024a</i>	82 (18,8%)	149 (33,8%)	0,56 (0,44; 0,70) p < 0,0001	-0,15 (-0,21; -0,09) NNT = 7 (5; 11) p < 0,0001
PD	<i>Powles 2024a</i>	38 (8,7%)	60 (13,6%)	0,64 (0,44; 0,94) p = 0,0224	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 21 (12; 132) p = 0,0204
NE	<i>Powles 2024a</i>	0	4 (0,9%)	0,11 (0,01; 2,08) p = 0,1417	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0719
Brak oceny	<i>Powles 2024a</i>	21 (4,8%)	32 (7,3%)	0,66 (0,39; 1,13) p = 0,1306	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1265

Punkt końcowy	Publikacja źródłowa	EV+P (N = 437) n (%) [95% CI]^	CTH (N = 441) n (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza w okresie obserwacji wydłużonym o 12 miesięcy (data odcięcia: 08.08.2024 r.), mediana okresu obserwacji 29,1 mies.					
ORR	<i>Powles 2025</i> [#]	295 (67,5%) [62,9%; 71,9%]	195 (44,2%) [39,5%; 49,0%]	1,53 (1,35; 1,73) p < 0,0001	0,23 (0,17; 0,30) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001 ^{\$}
Najlepsza obserwowana odpowiedź na leczenie (BOR)					
CR	<i>Powles 2025</i> [#]	133 (30,4%)	64 (14,5%)	2,10 (1,61; 2,74) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 10) p < 0,0001
PR	<i>Powles 2025</i> [#]	162 (37,1%)	131 (29,7%)	1,25 (1,03; 1,51) p = 0,0213	0,07 (0,01; 0,14) NNT = 14 (8; 88) p = 0,0203
StD	<i>Powles 2025</i> [#]	83 (19,0%)	149 (33,8%)	0,56 (0,45; 0,71) p < 0,0001	-0,15 (-0,21; -0,09) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ podano jeśli dostępny;

† wg publikacji źródłowej p < 0,001;

doniesienie konferencyjne;

\$ wg doniesienia źródłowego p < 0,00001

W analizie głównej, w okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 67,7% (95% CI: 63,1%; 72,1%) pacjentów w grupie EV+P i u 44,4% (95% CI: 39,7%; 49,2%) chorych leczonych standardową CTH. W grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną, częściej uzyskiwano odpowiedź całkowitą (29,1% vs 12,5%) i odpowiedź częściową (38,7% vs 32,0%), a z mniejszą częstością niż w grupie CTH najlepszą odpowiedź na leczenie była stabilizacja choroby (18,8% vs 33,8%) lub progresja choroby (8,7% vs 13,6%). Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie było wyższe u pacjentów leczonych EV+P (RR = 1,52 [95% CI: 1,35; 1,72]), a różnica na korzyść EV+P była istotna statystycznie (p < 0,0001). Bezwzględna korzyść z zastosowania EV+P zamiast CTH oszacowano na 23 (95% CI: 17; 30) p.p.; NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

W analizie przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku, uzyskano wyniki w pełni spójne z rezultatami głównej analizy badania. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 67,5% (95% CI: 62,9%; 71,9%) pacjentów w grupie EV+P i u 44,2% (95% CI: 39,5%; 49,0%) chorych leczonych standardową CTH. W grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną, częściej uzyskiwano odpowiedź całkowitą (30,4% vs 14,5%) i odpowiedź częściową (37,1% vs 29,7%), a z mniejszą częstością niż w grupie CTH najlepszą odpowiedź na leczenie była stabilizacja choroby (19,0% vs 33,8%). Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie było wyższe u pacjentów leczonych EV+P (RR =

1,53 [95% CI: 1,35; 1,73]), a różnica na korzyść EV+P była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). Bezwzględna korzyść z zastosowania EV+P zamiast CTH oszacowano na 23 (95% CI: 17; 30) p.p.; NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

5.4.3.2 Analiza w podgrupach

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy ORR w podgrupach pacjentów. W publikacji głównej (*Powles 2024a*) opublikowano wyniki analizy w podgrupach predefiniowanych w protokole badania. Wyniki w dodatkowych podgrupach (wg wieku – węższe kategorie niż w analizie predefiniowanej oraz wg ekspresji nektyny-4) zidentyfikowano w dokumencie *EPAR Padcev 2024* i doniesieniu konferencyjnym *Kikuchi 2024*.

Analizując wyniki analizy podgrup należy mieć na uwadze, że badanie *EV-302* zostało zaprojektowane w celu wykazania efektu ocenianej terapii w populacji ITT badania i brak statystycznej istotności różnic pomiędzy ramionami badania w podgrupach może wynikać z obniżonej mocy statystycznej. Ponadto wyniki analizy podgrup, z uwagi na brak stratyfikacji są bardziej niż analiza ITT podatne na wpływ czynników zakłócających.

Tabela 31. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P n/N (%) [95% CI]^	CTH n/N (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Powles 2024a</i>	Populacja RES	296/437 (67,7%)	196/441 (44,4%)	1,52 (1,35; 1,72) $p < 0,0001$	0,23 (0,17; 0,30) NNT = 5 (4; 6) $p < 0,0001$
Wiek, 2 kategorie					
<i>Powles 2024a</i>	<65 lat	98/142 (69,0%)	70/134 (52,2%)	1,32 (1,09; 1,61) $p = 0,0053$	0,17 (0,05; 0,28) NNT = 6 (4; 19) $p = 0,0038$
	≥65 lat	198/295 (67,1%)	126/307 (41,0%)	1,64 (1,40; 1,91) $p < 0,0001$	0,26 (0,18; 0,34) NNT = 4 (3; 6) $p < 0,0001$
Wiek, 3 kategorie					
<i>EPAR Padcev 2024</i>	<65 lat	98/142 (69,0%)	70/134 (52,2%)	1,32 (1,09; 1,61) $p = 0,0053$	0,17 (0,05; 0,28) NNT = 6 (4; 19) $p = 0,0038$
	65 do <75 lat	131/194 (67,5%)	85/200 (42,5%)	1,59 (1,32; 1,92) $p < 0,0001$	0,25 (0,16; 0,35) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$
	≥75 lat	67/101 (66,3%)	41/107 (38,3%)	1,73 (1,31; 2,29) $p = 0,0001$	0,28 (0,15; 0,41) NNT = 4 (3; 7) $p < 0,0001$

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P n/N (%) [95% CI]^	CTH n/N (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Rasa					
Powles 2024a	Biała	204/307 (66,4%)	130/289 (45,0%)	1,48 (1,27; 1,72) p < 0,0001	0,21 (0,14; 0,29) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
	Inna	92/130 (70,8%)	66/152 (43,4%)	1,63 (1,32; 2,02) p < 0,0001	0,27 (0,16; 0,38) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
Region					
Powles 2024a	Ameryka Płn.	66/103 (64,1%)	42/85 (49,4%)	1,30 (1,00; 1,68) p = 0,0494	0,15 (0,01; 0,29) NNT = 7 (4; 177) p = 0,0415
	Europa	112/171 (65,5%)	91/196 (46,4%)	1,41 (1,17; 1,70) p = 0,0003	0,19 (0,09; 0,29) NNT = 6 (4; 11) p = 0,0002
	Reszta świata	118/163 (72,4%)	63/160 (39,4%)	1,84 (1,48; 2,28) p < 0,0001	0,33 (0,23; 0,43) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Kikuchi 2024#	Azja\$	bd./bd. (72,2%)	bd./bd. (35,0%)	2,06 (nd.)	0,37 (nd.)
Płeć					
Powles 2024a	Kobiety	64/97 (66,0%)	44/107 (41,1%)	1,60 (1,23; 2,10) p = 0,0005	0,25 (0,12; 0,38) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002
	Mężczyźni	232/340 (68,2%)	152/334 (45,5%)	1,50 (1,31; 1,72) p < 0,0001	0,23 (0,15; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Stan sprawności wg ECOG					
Powles 2024a	0	161/222 (72,5%)	106/213 (49,8%)	1,46 (1,25; 1,71) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
	1 lub 2	135/215 (62,8%)	89/226 (39,4%)	1,59 (1,32; 1,93) p < 0,0001	0,23 (0,14; 0,32) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Pierwotne umiejscowienie guza					
Powles 2024a	Górne drogi moczowe	90/133 (67,7%)	42/103 (40,8%)	1,66 (1,28; 2,15) p = 0,0001	0,27 (0,15; 0,39) NNT = 4 (3; 7) p < 0,0001
	Dolne drogi moczowe	205/302 (67,9%)	154/337 (45,7%)	1,49 (1,29; 1,71) p < 0,0001	0,22 (0,15; 0,30) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Przerzuty do wątroby					
Powles 2024a	Tak	60/100 (60,0%)	41/99 (41,4%)	1,45 (1,09; 1,92) p = 0,0104	0,19 (0,05; 0,32) NNT = 6 (4; 21) p = 0,0076

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P n/N (%) [95% CI]^	CTH n/N (%) [95% CI]^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	Nie	236/337 (70,0%)	155/342 (45,3%)	1,55 (1,35; 1,77) p < 0,0001	0,25 (0,18; 0,32) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
Ekspresja PD-L1					
Powles 2024a	Niska (CPS <10)	114/180 (63,3%)	75/183 (41,0%)	1,55 (1,26; 1,90) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,32) NNT = 5 (4; 9) p < 0,0001
	Wysoka (CPS ≥10)	180/253 (71,1%)	118/253 (46,6%)	1,53 (1,31; 1,78) p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,33) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną					
Powles 2024a	Tak	172/243 (70,8%)	123/232 (53,0%)	1,34 (1,15; 1,54) p = 0,0001	0,18 (0,09; 0,26) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
	Nie	124/194 (63,9%)	73/209 (34,9%)	1,83 (1,48; 2,26) p < 0,0001	0,29 (0,20; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Umiejscowienie przerzutów					
Powles 2024a	Narządy trzewne	202/315 (64,1%)	126/318 (39,6%)	1,62 (1,38; 1,90) p < 0,0001	0,25 (0,17; 0,32) NNT = 5 (4; 6) p < 0,0001
	Wyłącznie węzły chłonne	79/102 (77,5%)	55/103 (53,4%)	1,45 (1,18; 1,79) p = 0,0005	0,24 (0,11; 0,37) NNT = 5 (3; 9) p = 0,0002
Czynność nerek					
Powles 2024a	W normie	58/84 (69,0%)	53/95 (55,8%)	1,24 (0,98; 1,56) p = 0,0683	0,13 (-0,01; 0,27) p = 0,0644
	Łagodne upośledzenie	111/163 (68,1%)	72/160 (45,0%)	1,51 (1,24; 1,85) p < 0,0001	0,23 (0,13; 0,34) NNT = 5 (3; 8) p < 0,0001
	Umiarkowane lub poważne upośledzenie	127/190 (66,8%)	71/186 (38,2%)	1,75 (1,42; 2,16) p < 0,0001	0,29 (0,19; 0,38) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Ekspresja nektyny-4 w tkance guza (H-score)†‡					
EPAR Padcev 2024	<150	20/38 (52,6%)	19/50 (38,0%)	1,39 (0,87; 2,21) p = 0,1699	0,15 (-0,06; 0,35) p = 0,1682
	≥150 do <225	29/50 (58,0%)	24/56 (42,9%)	1,35 (0,92; 1,99) p = 0,1221	0,15 (-0,04; 0,34) p = 0,1153
	≥225	216/301 (71,8%)	133/297 (44,8%)	1,60 (1,39; 1,85) p < 0,0001	0,27 (0,19; 0,35) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

† analiza eksploracyjna, w populacji pacjentów, u których możliwa była ocena ekspresji nektyny-4 oraz ocena odpowiedzi (N = 792; 389 vs 403);

‡ ekspresję nektyny-4 w tkance guza nowotworowego oceniano retrospektywnie, w badaniu immunohistochemicznym (IHC);

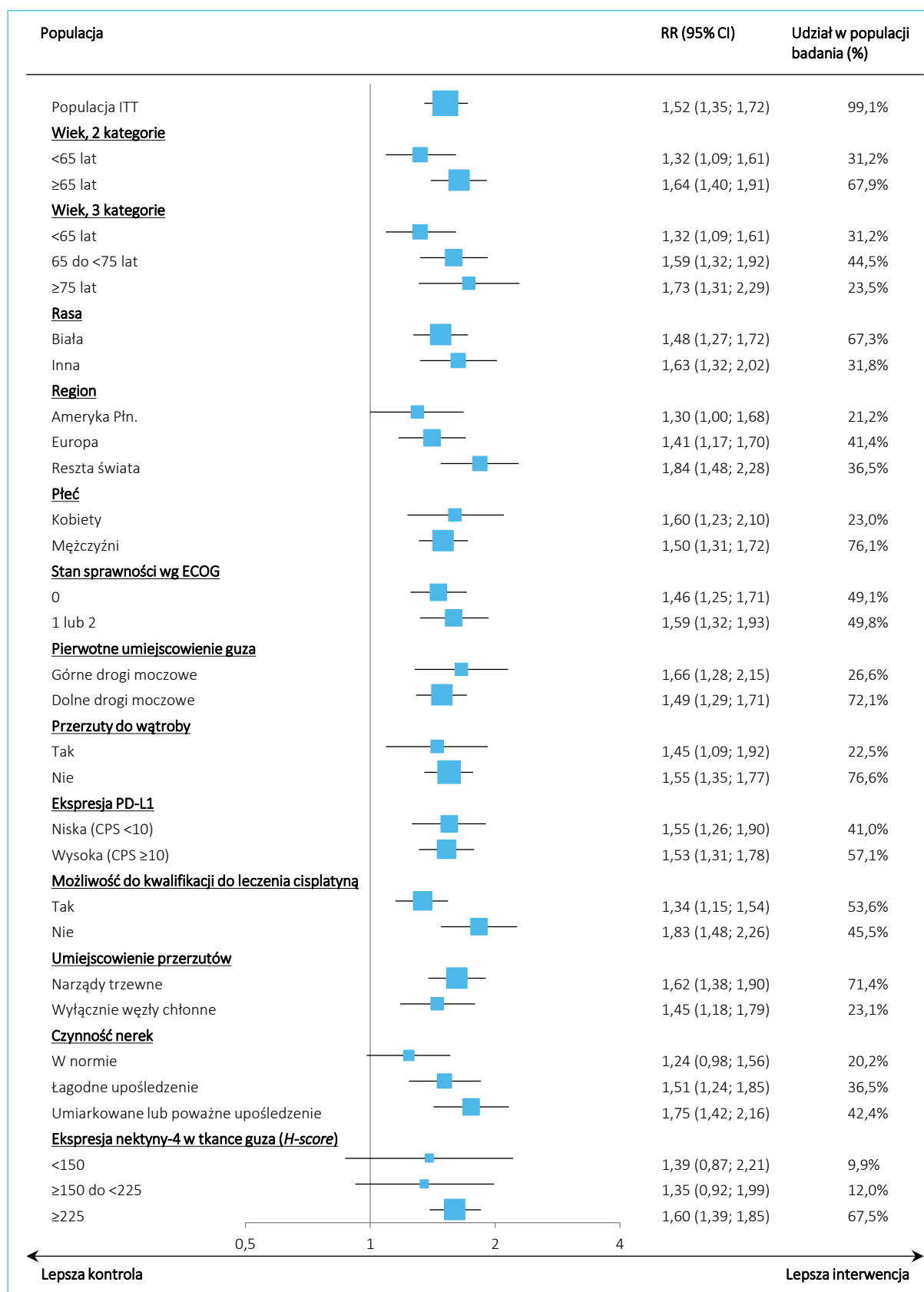
doniesienie konferencyjne;

\$ podgrupa zdefiniowana *post-hoc*

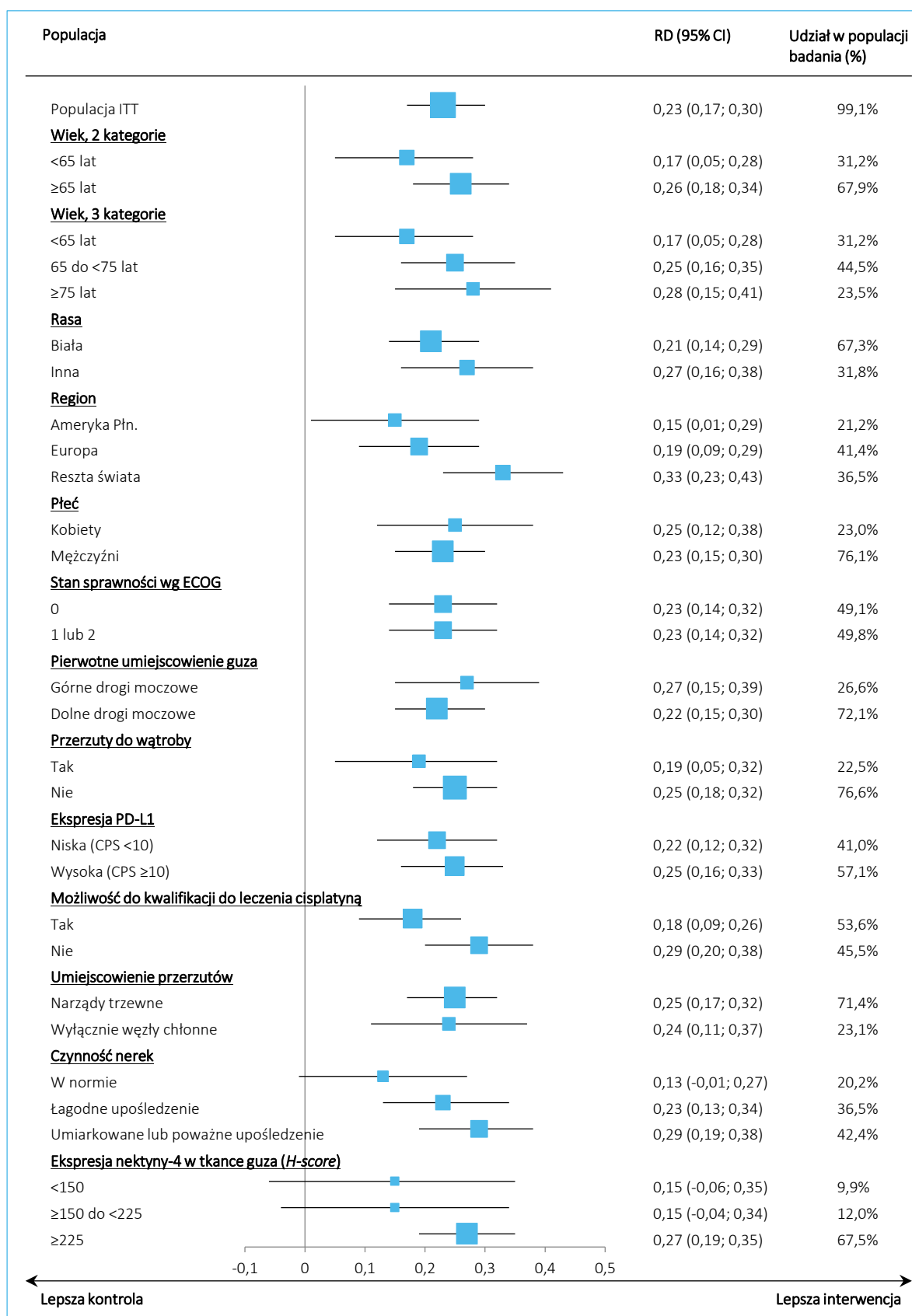
Korzystny wpływ terapii EV+P, w porównaniu z CTH, w postaci zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie, był widoczny we wszystkich subpopulacjach pacjentów analizowanych w badaniu *EV-302* – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w tkance nowotworu. Wielkość efektu była najmniejsza, w porównaniu z całą ocenianą populacją, w podgrupach chorych leczonych w Ameryce Północnej i pacjentów z nieupośledzoną czynnością nerek.

Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki analizy ORR w analizowanych podgrupach w zakresie korzyści względnej (RR) i bezwzględnej (RD).

Wykres 7. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza podgrup, korzyść względna (RR); EV+P vs CTH; badanie EV-302.



Wykres 8. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza podgrup, bezwzględna różnica korzyści (RD); EV+P vs CTH; badanie EV-302.



Ponadto, w doniesieniu konferencyjnym *Powles 2024b* zestawiono wartości median wskaźnika *H-score*, odzwierciedlającego ekspresję nektyny-4 w tkance guza nowotworowego, u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (ang. *responders*) oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie (ang. *non-responders*) w porównywanych ramionach badania (analiza eksploracyjna). Ocenę przeprowadzono w populacji pacjentów, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie oceny ekspresji nektyny-4. Dostępne wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Mediana wartości wskaźnika *H-score* (ekspresja nektyny-4 w tkance guza) w zależności od wyników oceny odpowiedzi – ocena w populacji pacjentów, w przypadku których możliwa była ocena ekspresji nektyny-4, analiza eksploracyjna; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Odpowiedź na leczenie	EV+P		CTH	
		N	mediana (IQR)	N	mediana (IQR)
<i>Powles 2024b</i> [#]	Tak	266	284,5 (240; 300)	176	280 (225; 300)
	Nie	128	270 (210; 295)	230	265 (210; 295)

doniesienie konferencyjne

Mediana wartości wskaźnika *H-score*, odzwierciedlającego stopień ekspresji nektyny-4 w tkance guza nowotworowego, u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na zastosowane leczenie, jak i u pacjentów, u których odpowiedzi nie zaobserwowano, była zbliżona, niezależnie od ramienia badania. Wobec tego, w interpretacji autorów badania, ekspresja nektyny-4 nie stanowi biomarkera prognostycznego odpowiedzi na leczenie dla terapii EV+P w analizowanej populacji pacjentów.

5.4.4 Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

5.4.4.1 Analiza w populacji RES

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1 (ocena BICR) oszacowano w badaniu *EV-302* w ramach opisowej analizy BOR. Statystyczne porównanie grup EV+P i kontrolnej przeprowadzono dla tego wyniku w ramach analizy własnej. Zidentyfikowane wyniki pochodzą z analizy głównej oraz analizy przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji. Dostępne dane liczbowe i obliczone parametry korzyści zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – populacja RES; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	EV+P (N = 437) n (%) [95% CI]	CTH (N = 441) n (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Powles 2024a</i>	17,2	127 (29,1%)	55 (12,5%)	2,33 (1,75; 3,11) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,22) NNT = 7 (5; 9) p < 0,0001

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	EV+P (N = 437) n (%) [95% CI]	CTH (N = 441) n (%) [95% CI]	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Powles 2025</i> [#]	29,1	133 (30,4%)	64 (14,5%)	2,10 (1,61; 2,74) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,21) NNT = 7 (5; 10) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

doniesienie konferencyjne

W okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 29,1% pacjentów w grupie EV+P i u 12,5% chorych leczonych standardową CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie było zatem ponaddwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych EV+P (RR = 2,33 [95% CI: 1,75; 3,11]), a różnica na korzyść EV+P była istotna statystycznie (p < 0,0001). Bezwzględna korzyść z zastosowania EV+P zamiast CTH oszacowano na 17 (95% CI: 11; 22) p.p.; NNT = 7 (95% CI: 5; 9).

Wyniki uzyskane po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku, były spójne z rezultatami głównej analizy badania. Całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 30,4% pacjentów w grupie EV+P i u 14,5% chorych leczonych standardową CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie było zatem nadal ponaddwukrotnie wyższe u pacjentów leczonych EV+P (RR = 2,10 [95% CI: 1,61; 2,74]), a różnica na korzyść EV+P była istotna statystycznie (p < 0,0001). Bezwzględna korzyść z zastosowania EV+P zamiast CTH oszacowano na 16 (95% CI: 10; 21) p.p.; NNT = 7 (95% CI: 5; 10).

5.4.4.1 Analiza w podgrupach

W doniesieniach konferencyjnych *Bedke 2024* i *Van Der Heijden 2024* zidentyfikowano dane dotyczące częstości całkowitych odpowiedzi na leczenie w grupach EV+P i CTH z podziałem na pacjentów wyjściowo uznanych za kwalifikujących się lub za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Dostępne dane liczbowe zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Odpowiedź całkowita (CR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Powles 2024a</i>	Populacja RES	127/437 (29,1%)	55/441 (12,5%)	2,33 (1,75; 3,11) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,22) NNT = 7 (5; 9) p < 0,0001

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV n/N (%)	CTH n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną					
<i>Bedke 2024[#]</i>	Tak	79*/243 (32,5%)	36*/232 (15,5%)	2,10 (1,48; 2,98) p < 0,0001	0,17 (0,09; 0,25) NNT = 6 (5; 11) p < 0,0001
<i>Van Der Heijden 2024[#]</i>	Nie	48*/194 (24,7%)	19*/209 (9,1%)	2,71 (1,66; 4,45) p < 0,0001	0,16 (0,08; 0,23) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

doniesienie konferencyjne

Ponaddwukrotne zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania CR w wyniku zastosowania EV+P zamiast standardowej CTH I linii było obserwowane w badaniu *EV-302* niezależnie od wyjściowego statusu pacjenta względem możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną. W obu analizowanych podgrupach uzyskano wynik statystycznie i klinicznie istotny na korzyść EV+P.

5.4.5 Kontrola choroby (DCR)

5.4.5.1 Analiza w populacji RES

Odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę choroby (DCR), zdefiniowaną jako wystąpienie stabilizacji choroby lub odpowiedzi na leczenie (StD, PR lub CR), wymieniono wśród innych drugorzędowych punktów końcowych badania *EV-302*. W żadnym z opublikowanych źródeł nie zidentyfikowano wyników oceny tego punktu końcowego, wobec czego liczby pacjentów, u których stwierdzono kontrolę choroby obliczono w analizie własnej, w oparciu o podaną definicję punktu końcowego i wyniki oceny BOR (ocena BICR, na podst. kryteriów RECIST v1.1, odpowiedzi potwierdzone). Dostępne dane pochodzą z analizy głównej oraz analizy przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji. Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Kontrola choroby (DCR) odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – populacja RES; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	EV+P (N = 437) n (%)*	CTH (N = 441) n (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>Powles 2024^a</i>	17,2	378 (86,5%)	345 (78,2%)	1,11 (1,04; 1,18) p = 0,0014	0,08 (0,03; 0,13) NNT = 13 (8; 31) p = 0,0012
<i>Powles 2025[#]</i>	29,1	378 (86,5%)	344 (78,0%)	1,11 (1,04; 1,18) p = 0,0011	0,08 (0,03; 0,14) NNT = 12 (8; 29) p = 0,0009

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

doniesienie konferencyjne

W okresie obserwacji o medianie 17,2 miesiące (analiza główna) u 86,5% pacjentów leczonych EV+P i u 78,2% chorych poddanych CTH uzyskano kontrolę choroby, tj. odpowiedź lub stabilizację choroby. Różnica w DCR na korzyść EV+P była statystycznie istotna: RR = 1,11 (95% CI: 1,04; 1,18), p = 0,0014. Korzyść bezwzględna w DCR wyniosła 8 (95% CI: 3; 13) p.p.; NNT = 13 (95% CI: 8; 31).

Zbliżone wyniki uzyskano po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku. Kontrolę choroby uzyskano u 86,5% pacjentów leczonych EV+P i u 78,0% chorych poddanych CTH. Różnica w DCR na korzyść EV+P była statystycznie istotna: RR = 1,11 (95% CI: 1,04; 1,18), p = 0,0011. Korzyść bezwzględna w DCR wyniosła 8 (95% CI: 3; 14) p.p.; NNT = 12 (95% CI: 8; 29).

5.4.6 Czas trwania odpowiedzi (DoR)

5.4.6.1 Analiza w populacji RES

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR), ocenianego od wystąpienia pierwszej potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub częściowej (ocena BICR wg RECIST v1.1), do dnia udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny. W badaniu EV-302 DoR oceniano jako II-rzędowy punkt końcowy. Analizę tych wyników przeprowadzono w populacji chorych, u których ocena odpowiedzi była możliwa i którzy uzyskali potwierdzoną CR lub PR. Dostępne wyniki pochodzą z analizy głównej oraz z analizy przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji.

Tabela 36. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)	EV+P		n/N (%)	CTH		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]	
Powles 2024a, EPAR Padcev 2024	17,2	99/296 (33,4%)	6 mies.: 85,9% (81,3%; 89,4%)	NO (20,2; NE)	119/196 (60,7%)	6 mies.: 60,6% (52,9%; 67,5%)	7,0 (6,2; 10,2)	bd.
			12 mies.: 67,3% (61,1%; 72,7%)			12 mies.: 35,2% (27,6%; 42,9%)		
			18 mies.: 59,6% (52,6%; 66,0%)			18 mies.: 19,3% (12,1%; 27,7%)		
Powles 2025#	29,1	137/295 (46,4%*)	12 mies.: 67,5% 24 mies.: 49,4%	23,3 (17,8; NE)	129/195 (66,2%*)	12 mies.: 35,1% 24 mies.: 24,0%	7,0 (6,2; 9,0)	bd.

* obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji;

† 95% CI podano, jeśli był dostępny;

doniesienie konferencyjne

Zgodnie z wynikami analizy głównej, w okresie obserwacji o medianie 17,2 miesiąca, w populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 33,4% i 60,7%

chorych, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P nie została osiągnięta (95% CI: 20,2; NE), natomiast w grupie CTH wyniosła 7,0 (95% CI: 6,2; 10,2) miesięcy. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6, 12 i 18 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 85,9% vs 60,6%, 67,3% vs 35,2% oraz 59,6% vs 19,3%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami EV+P i CTH.

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, w populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 46,4% i 66,2% chorych, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P wyniosła 23,3 miesiąca, a w grupie CTH – 7,0 miesięcy, co oznacza, że przeciętny czas trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią na EV+P było ponad trzykrotnie dłuższy, niż u chorych z odpowiedzią na CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 12 i 24 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 67,5% vs 35,1% oraz 49,4% vs 24,0%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupami EV+P i CTH, niemniej dostępne wyniki opisowe są spójne z wynikami analizy głównej i zdecydowanie wskazują na dłuższe utrzymywanie się odpowiedzi wywołanej EV+P, względem CTH.

5.4.6.2 Analiza w podgrupach

W doniesieniach konferencyjnych *Bedke 2024* i *Van Der Heijden 2024* zidentyfikowano dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie w grupach EV+P i CTH z podziałem na pacjentów wyjściowo uznanych za kwalifikujących się lub za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną. Dostępne dane liczbowe zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		HR (95% CI)
		n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	n/N (%*)	mediana (95% CI)^ [mies.]	
<i>Powles 2024a, EPAR Padcev 2024</i>	Populacja ITT	99/296 (33,4%)	NO (20,2; NE)	119/196 (60,7%)	7,0 (6,2; 10,2)	bd.
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną						
<i>Powles 2024a, Bedke 2024[#]</i>	Tak	bd./172	NO (18,2; NE)	bd./123	8,3 (5,9; 10,9)	bd.
<i>Powles 2024a, Van Der Heijden 2024[#]</i>	Nie	bd./124	NO (16,3; NE)	bd./73	6,6 (5,6; 10,2)	bd.

doniesienie konferencyjne (abstrakt)

Wyniki oceny DoR w podgrupach pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do podania cisplatyny były spójne z wynikami analizy w całej analizowanej populacji – w obu podgrupach odpowiedzi na EV+P były długotrwałe, w związku z czym mediana DoR nie została osiągnięta. W ramieniu CTH mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie w schemacie GemCis i GemCarbo wyniosła, odpowiednio, 8,3 miesiąca oraz 6,6 miesiąca.

5.4.7 Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR)

Czas trwania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie (DoCR), zdefiniowany jako czas od wystąpienia pierwszej potwierdzonej odpowiedzi całkowitej (ocena BICR wg RECIST v1.1), do dnia udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny, został oceniony *post-hoc* w analizie przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji. Dostępne wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DoCR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)	EV+P		n/N (%)	CTH		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)†	mediana (95% CI) [mies.]	
Powles 2025#	29,1	30/133 (22,6%*)	12 mies.: 84,3% 24 mies.: 74,3%	NO (NE; NE)	30/64 (46,9%*)	12 mies.: 60,6% 24 mies.: 43,2%	15,2 (10,3; NE)	bd.

W okresie obserwacji o medianie około 2,5 roku, w populacji pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 22,6% i 46,9% chorych, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P nie została osiągnięta (95% CI: NE; NE), natomiast w grupie CTH wyniosła 15,2 (95% CI: 10,3; NE) miesięcy. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 12 i 24 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 84,3% vs 60,6% oraz 74,3% vs 43,2%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Autorzy badania nie przeprowadzili statystycznego porównania czasu do uzyskania CR pomiędzy grupami EV+P i CTH, niemniej dostępne wyniki opisowe wskazują na dłuższe utrzymywanie się CR wywołanej EV+P, w porównaniu z czasem trwania CR wywołanej CTH.

5.4.8 Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie w badaniu *EV-302* oceniono dodatkowo, jako element oceny ORR. Uwzględniano wyłącznie potwierdzone odpowiedzi (PR lub CR), w ocenie BICR wg RECIST v1.1. Dostępne wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Mediana okresu obserwacji [mies.]	EV (N = 296) mediana [mies.]	CTH (N = 196) mediana [mies.]	HR (95% CI), p
<i>Powles 2024a</i>	17,2	2,1 (1,3; 12,3)	2,1 (1,6; 8,3)	bd.

W badaniu *EV-302* czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupach EV+P i CTH był zbliżony – mediana TTR w obu grupach wyniosła 2,1 miesiąca.

5.4.9 Dolegliwości bólowe – ocena w kwestionariuszu BPI-SF

W badaniu *EV-302* dokonywano oceny wpływu testowanej terapii na dolegliwości bólowe doświadczane przez pacjentów. Pacjenci dokonywali samooceny odczuwanego bólu za pomocą kwestionariusza *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF). Narzędzie kwestionariuszowe BPI-SF służy do pomiaru najgorszego (najsilniejszego), najłagodszego oraz przeciętnego bólu doświadczanego przez pacjenta w ciągu ostatnich 24 godzin, oceny umiejscowienia bólu oraz środków farmakologicznych zastosowanych w leczeniu bólu. Kwestionariusz ten zawiera również pytania umożliwiające ocenę stopnia, w jaki doświadczane dolegliwości bólowe prowadzą do zakłócenia ogólnej aktywności pacjenta, nastroju, chodzenia, codziennej pracy, związków, snu i radości życia. Odpowiedzi na pytania udzielane są na skali Likerta, w zakresie od 0 do 10 punktów. Wyższa liczba punktów w skali BPI-SF oznacza większe nasilenie bólu lub problemów związanych z bólem.

W definicjach poszczególnych punktów końcowych badania *EV-302* opartych na wynikach oceny w kwestionariuszu BPI-SF posługiwano się wybranymi pytaniami/itemami tego narzędzia. Wyjściowo co najmniej jednej odpowiedzi w odniesieniu do co najmniej jednego komponentu oceny w BPI-SF udzieliło 84,8% pacjentów w grupie EV+P i 80,6% pacjentów w grupie CTH (*EPAR Keytruda 2024*).

5.4.9.1 Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP)

W protokole badania *EV-302* czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP) zdefiniowano jako II-rzędowy punkt końcowy, uwzględniony w hierarchii formalnego testowania hipotez. Progresję dolegliwości

bólowych zdefiniowano jako (1) zwiększenie o ≥ 2 punkty (zmiana istotna dla pacjenta [„*meaningful within-patient change*”]) wyniku w pytaniu 3 kwestionariusza BPI-SF (najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin) względem wartości wyjściowej, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych ocenach lub (2) rozpoczęcie leczenia bólu nowym (względem stanu wyjściowego) lekiem opioidowym, którego stosowanie zostało utrzymane w ≥ 2 kolejnych ocenach, zgodnie z odpowiedziami na pytanie 7 kwestionariusza BPI-SF; w zależności od tego, które z opisanych zdarzeń wystąpi jako pierwsze.

Wyniki oceny TTPP, wraz z liczbą zdarzeń w podziale na składowe tego złożonego punktu końcowego podano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP); mediana okresu obserwacji 17,2 mies. – populacja oceny PROs (BPI-SF, pytania 3 i 7); EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Punkt końcowy	EV+P (N = 374)				CTH (N = 355)		HR (95% CI), p
		n (%)	estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	n (%)	estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
Złożony punkt końcowy TTPP								
Powles 2024a, EPAR Padcev 2024	TTPP	162 (43,3%)	6 mies.: 55,7% (50,1%; 60,9%) 12 mies.: 51,0% (45,2%; 56,5%)	14,2 (6,6; NE)	144 (40,6%)	6 mies.: 55,2% (49,2%; 60,9%) 12 mies.: 46,9% (39,5%; 53,9%)	10,0 (5,9; NE)	0,92 (0,72; 1,17), p = 0,48374
Składowe złożonego punktu końcowego TTPP^								
EPAR Padcev 2024	Znaczące (o ≥2 punkty) pogorszenie oceny dolegliwości bólowych w kwestionariuszu BPI-SF (pytanie 3)	132 (35,3%)	bd.	bd.	119 (33,5%)	bd.	bd.	bd.
EPAR Padcev 2024	Rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego nowym lekiem opiodowym (pytanie 7)	30 (8,0%)	bd.	bd.	25 (7,0%)	bd.	bd.	bd.

^a podane liczebności dotyczą pacjentów, u których dane zdarzenie wystąpiło jako pierwsze zdarzenie TTPP

W okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. do progresji dolegliwości bólowych wg oceny w kwestionariuszu BPI-SF doszło u 43,3% pacjentów w grupie EV+P oraz u 40,6% chorych w grupie CTH. Mediana TTPP była liczbowo dłuższa u chorych leczonych EV+P, niż w grupie CTH, odpowiednio 14,2 vs 10,0 miesiąca, jednak hazard względny nie był istotny statystycznie: HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,17); p = 0,48374.

5.4.9.2 Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu

Średnia zmiana w odczuwanym nasileniu najgorszego bólu w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej, oceniana w kwestionariuszu BPI-SF (pytanie 3, o najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin), została zdefiniowana w protokole badania *EV-302* jako II-rzędowy punkt końcowy, uwzględniony w hierarchii formalnego testowania hipotez. Z uwagi na brak statystycznej istotności wyniku w ocenie punktu końcowego znajdującego się wyżej w hierarchii (TTPP) w przypadku tego punktu końcowego nie przeprowadzono formalnego, statystycznego testu różnicy pomiędzy ramionami badania.

Analiza w populacji oceny PROs

Wynik analizy opisowej tego punktu końcowego zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych *Gupta 2024a* i *Gupta 2024b*. Dostępne dane liczbowe zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu – populacja oceny PROs (BPI-SF, pytanie 3); EV+P vs CTH; badanie *EV-302*.

Publikacja źródłowa	Okres obserwacji [tyg.]	EV+P (N = 368) średnia (SD)	CTH (N = 345) średnia (SD)	MD (95% CI) [^]
<i>Gupta 2024a</i> [#] , <i>Gupta 2024b</i> [#]	26	-0,61 (bd.)	-0,03 (bd.)	-0,58 (-1,05; -0,11), p = 0,015

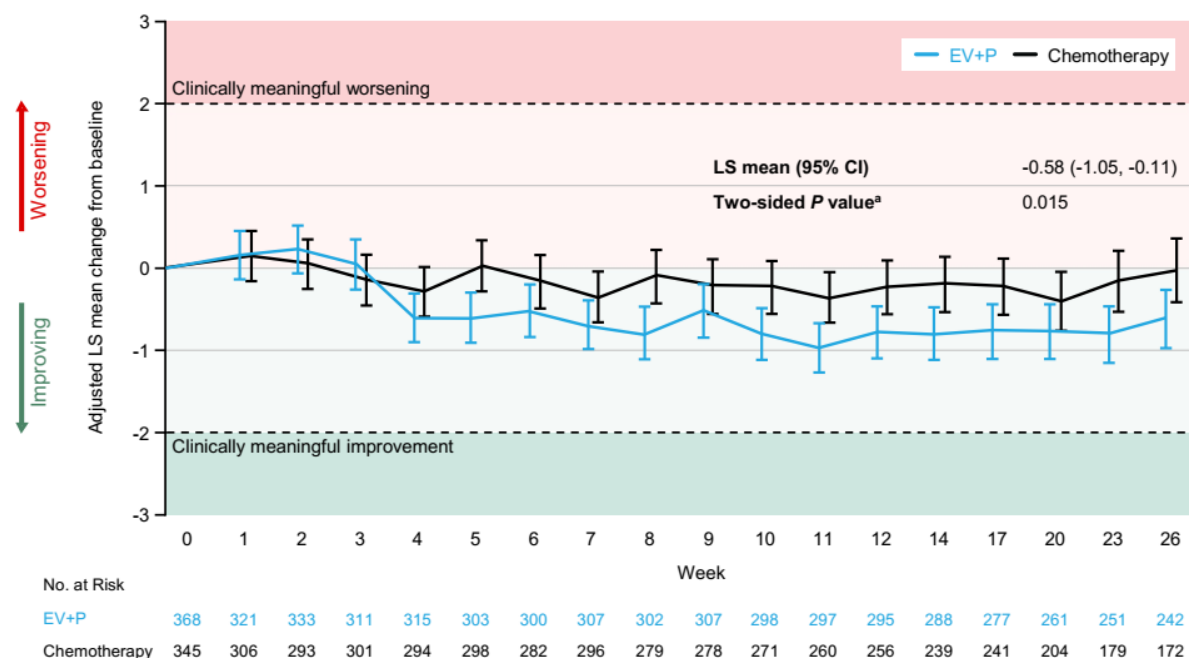
doniesienie konferencyjne;

[^] wartość obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square Mean Difference*)

W 26 tygodniu od rozpoczęcia leczenia średnia ocena najgorszego bólu w obu porównywanych grupach wskazywała na redukcję ocenianych dolegliwości, przy czym zmniejszenie najgorszego bólu względem wartości wyjściowej było większe w grupie EV+P, niż w grupie CTH, o odpowiednio -0,61 vs -0,03 punktu. Przedział ufności wokół średniej różnicy w redukcji najgorszego bólu wskazuje na istotną statystycznie przewagę EV+P nad CTH: MD = -0,58 (95% CI: -1,05; -0,11).

Wykres przedstawiający przebieg zmian nasilenia najgorszego bólu (BPI-SF, pytanie 3) względem wartości wyjściowych w kolejnych punktach czasowych obserwacji, w horyzoncie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dostępny w prezentacji konferencyjnej *Gupta 2024b*, zamieszczono poniżej.

Wykres 9. Zmiana nasilenia najgorszego bólu (BPI-SF, pytanie 3) w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – populacja oceny PROs; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 11).



Analiza w podgrupach

W źródłowych materiałach konferencyjnych (Gupta 2024a, Gupta 2024b) podano ponadto wyniki oceny zmiany nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu w subpopulacji pacjentów, którzy wyjściowo ocenili najgorszy odczuwany ból w kwestionariuszu BPI-SF jako umiarkowany lub silny.

Tabela 42. Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		MD (95% CI) [^]
		N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
Gupta 2024a [#] , Gupta 2024b [#]	Populacja oceny PROs	368	bd.	345	bd.	-0,58 (-1,05;-0,11), p = 0,015
Wyjściowe nasilenie bólu w BPI-SF						
Gupta 2024a [#] , Gupta 2024b [#]	Ból umiarkowany lub silny	128	bd.	128	bd.	-0,5 (-1,0;-0,02), p = 0,04

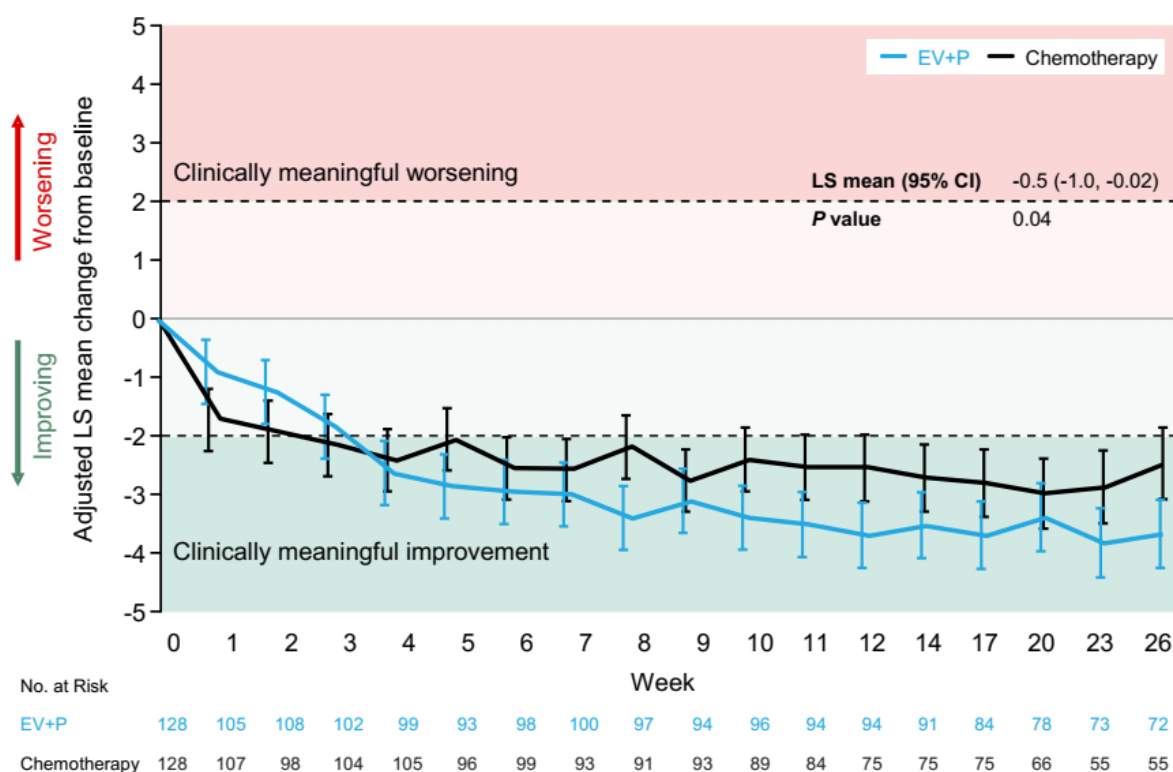
[#] doniesienie konferencyjne;

[^] wartość obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square Mean Difference*)

W analizowanej subpopulacji znaczącą klinicznie zmianę o >2 punkty (złagodzenie bólu) odnotowano obu ramionach badania. Jednocześnie średnia poprawa najgorszego bólu była większa w grupie EV+P, w porównaniu z CTH: MD = -0,5 (95% CI: -1,0; -0,02), p = 0,04.

Poniżej zamieszczono wykres przedstawiający przebieg zmian nasilenia najgorszego bólu (BPI-SF, pytanie 3) względem wartości wyjściowych w kolejnych punktach czasowych obserwacji, w horyzoncie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dostępny w prezentacji konferencyjnej *Gupta 2024b*, w analizowanej podgrupie pacjentów.

Wykres 10. Zmiana nasilenia najgorszego bólu (BPI-SF, pytanie 3) w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa z bólem wyjściowo silnym lub umiarkowanym; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: *Gupta 2024b*, s. 12).



5.4.10 Jakość życia (QoL)

5.4.10.1 Ocena w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

W badaniu EV-302 oceniano zmiany jakości życia pacjentów w okresie obserwacji, oceniane narzędziem kwestionariuszowym *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30). Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 pozwala na ocenę domen funkcjonowania w różnych obszarach życia pacjenta, ocenę objawów chorobowych, finansowych konsekwencji choroby oraz ogólnego stanu zdrowia/jakości życia pacjenta. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL; ang. *Global Health Status/Quality Of Life*) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wyniki w skalach funkcjonalnych przyjmują wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie pacjenta. Wyniki w skalach objawowych również przyjmują

wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów. Za istotną klinicznie zmianę/różnicę wyniku w GHS/QoL przyjęto 10 punktów (*Gupta 2024b*).

Wyjściowo co najmniej jednej odpowiedzi w odniesieniu do co najmniej jednego komponentu oceny w EORTC-QLQ-C30 udzieliło 82,8% pacjentów w grupie EV+P i 79,5% pacjentów w grupie CTH. Wyjściowo średnia punktacja ogólnej oceny QoL w EORTC-QLQ-C30 wynosiła 62,44 punktu w grupie EV+P i 60,31 w grupie CTH. W domenach funkcjonalnych średnie oceny wynosiły ≥ 70 punktów w każdym z ramion badania (*EPAR Keytruda 2024*).

5.4.10.1.1 Czas do potwierdzonego pogorszenia (TTCD) wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL

W doniesieniach konferencyjnych *Gupta 2024a* i *Gupta 2024b* zidentyfikowano wynik oceny czasu do potwierdzonego pogorszenia jakości życia (TTCD) w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, wg wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL. Punkt końcowy TTCD zdefiniowano jako klinicznie istotne zmniejszenie, o co najmniej 10 punktów, wskaźnika GHS/QoL, względem wartości wyjściowej, utrzymujące się przez dwie kolejne wizyty (*Gupta 2024b*). Dostępne dane liczbowe zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL – populacja oceny PROs (EORTC QLQ-C30); EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Okres obserwacji [tyg.]	n (%)	EV+P (N = 365)		n (%)	CTH (N = 350)		HR (95% CI), p
			estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]		estymator K-M (95% CI)	mediana (95% CI) [mies.]	
<i>Gupta 2024a</i> [#] , <i>Gupta 2024b</i> [#]	26	bd.	bd.	5,9 (bd.)	bd.	bd.	3,2 (bd.)	0,98 (0,79; 1,2), p > 0,05

doniesienie konferencyjne

Mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia oceny QoL wg wskaźnika GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 była liczbowo dłuższa w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH; odpowiednio 5,9 vs 3,2 miesiąca. Niemniej hazard względny pogorszenia GHS/QoL nie wskazywał na różnice pomiędzy grupami i nie był istotny statystycznie: HR = 0,98 (95% CI: 0,79; 1,2).

5.4.10.1.2 Zmiana wskaźnika ogólnej jakości życia GHS/QoL względem wartości wyjściowej

Analiza w populacji oceny PROs

W doniesieniach konferencyjnych *Gupta 2024a* i *Gupta 2024b* przedstawiono również wyniki oceny zmian średnich wskaźnika GHS/QoL w okresie 26 tygodni obserwacji. Dostępne dane zebrano poniżej.

Tabela 44. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL – populacja oceny PROs (EORTC QLQ-C30); EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Okres obserwacji [tyg.]	EV+P (N = 365) średnia (SE)	CTH (N = 350) średnia (SE)	MD (95% CI)^
<i>Gupta 2024b</i> [#]	26	-0,59 (0,99)	-3,12 (1,01)	2,54 (0,41; 4,67), p = 0,0197

doniesienie konferencyjne

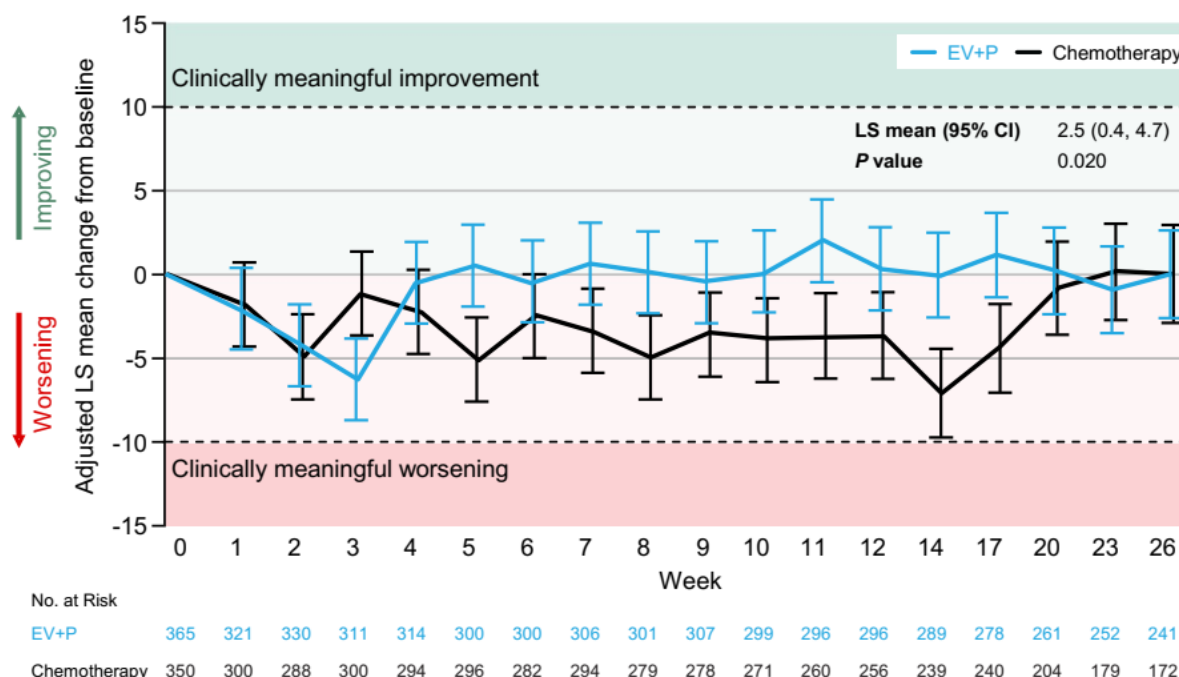
^ wartość obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square Mean Difference*)

Zgodnie z opisem dostępnym w doniesieniach konferencyjnych *Gupta 2024a* i *Gupta 2024b* zmiany średniej wartości wskaźnika GHS/QoL w grupie EV+P wskazywały na przejściowe pogorszenie QoL względem stanu wyjściowego w 3 tygodniu od rozpoczęcia leczenia (średnia zmiana o -6,3 pkt), po którym ocena QoL powróciła do wartości wyjściowej i utrzymywała się na tym poziomie w okresie od 4 do 26 tygodnia obserwacji. Natomiast w grupie CTH doszło do pogorszenia QoL względem stanu wyjściowego w okresie od 1 do 17 tygodnia obserwacji (średnie zmiany w zakresie od -1,2 do -7,1 pkt), po czym nastąpił powrót średniej QoL do wartości wyjściowej, od 20 tygodnia.

Przeprowadzone przez autorów badania porównanie średnich zmian wskaźnika GHS/QoL w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, wskazuje na lepszą jakość życia u pacjentów poddawanych ocenianej terapii skojarzonej, wynik istotny statystycznie: MD = 2,5 (95% CI: 0,4; 4,7) pkt. Obserwowana przewaga EV+P nad CTH nie spełnia jednak kryteriów minimalnej różnicy istotnej klinicznie (zmiana/różnica o co najmniej 10 punktów).

Wykres przedstawiający przebieg zmian wskaźnika GHS/QoL względem wartości wyjściowych w kolejnych punktach czasowych obserwacji, w horyzoncie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dostępny w prezentacji konferencyjnej *Gupta 2024b*, zamieszczono poniżej.

Wykres 11. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – populacja oceny PROs; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 13).



W interpretacji EMA średnie wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, w tym wskaźnik ogólnej jakości życia, nie wykazywały zauważalnych zmian w czasie, niezależnie od ramienia badania (EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024).

Analiza w podgrupach

W źródłowych materiałach konferencyjnych (Gupta 2024b) podano ponadto wyniki oceny zmiany wskaźnika GHS/QoL w 26 tygodniu w subpopulacji pacjentów, którzy wyjściowo ocenili najgorszy odczuwany ból w kwestionariuszu BPI-SF jako umiarkowany lub silny oraz w podgrupach wyróżnionych według możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną.

Tabela 45. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w 26 tygodniu – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Podgrupa	EV+P		CTH		MD (95% CI)^
		N	średnia (SE)	N	średnia (SE)	
Gupta 2024b [#]	Populacja oceny PROs	365	-0,59 (0,99)	350	-3,12 (1,01)	2,5 (0,4; 4,7), p = 0,020
Wyjściowe nasilenie bólu w BPI-SF						
Gupta 2024b [#]	Ból umiarkowany lub silny	122	bd.	126	bd.	4,8 (1,2; 8,3), p = 0,008
Możliwość do kwalifikacji do leczenia cisplatyną						
Gupta 2024b [#]	Tak	205	bd.	187	bd.	3,7 (0,9; 6,4), p = 0,0087
	Nie	160	bd.	163	bd.	0,83 (-2,6; 4,2), p = 0,63

doniesienie konferencyjne;

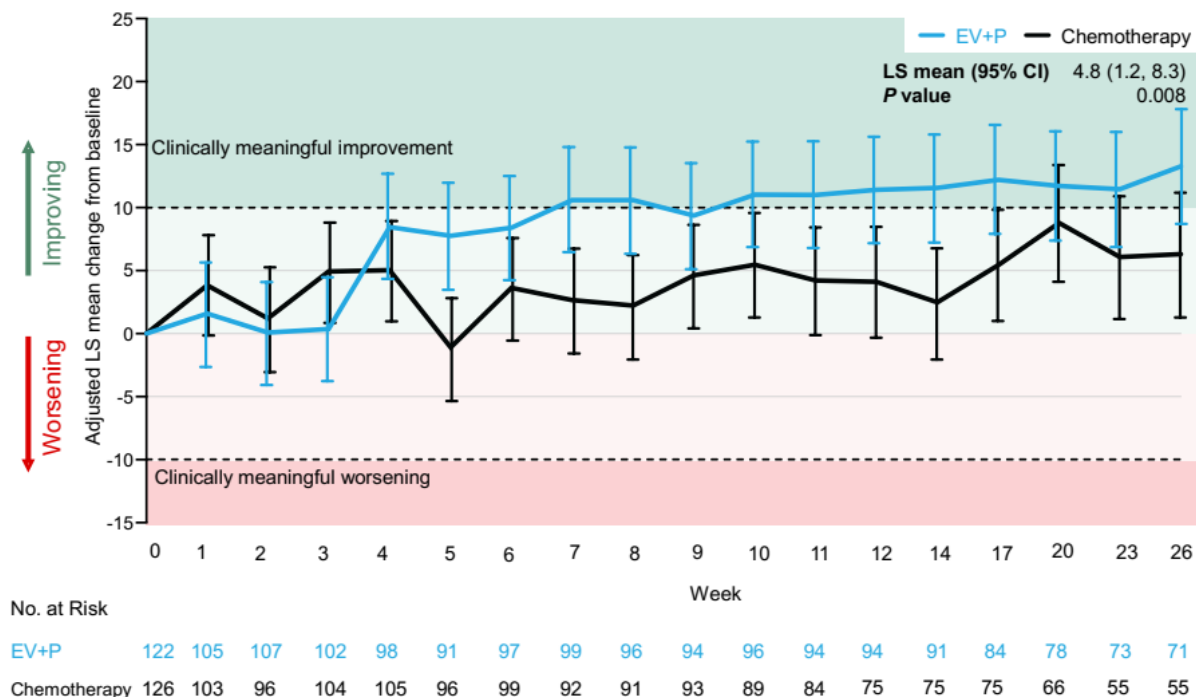
^ wartość obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square Mean Difference*)

W subpopulacji chorych odczuwających w okresie włączenia do badania dolegliwości bólowe silne lub o umiarkowanym nasileniu, pacjenci w grupie EV+P uzyskiwali klinicznie istotną poprawę, o ≥ 10 punktów, średniej wartości wskaźnika GHS/QoL względem stanu wyjściowego, w tygodniach 1 i 8 oraz 10–26 od dnia rozpoczęcia leczenia. Średnia poprawa najgorszego bólu była większa w grupie EV+P, w porównaniu z CTH: MD = 4,8 (95% CI: 1,2; 8,3) pkt.

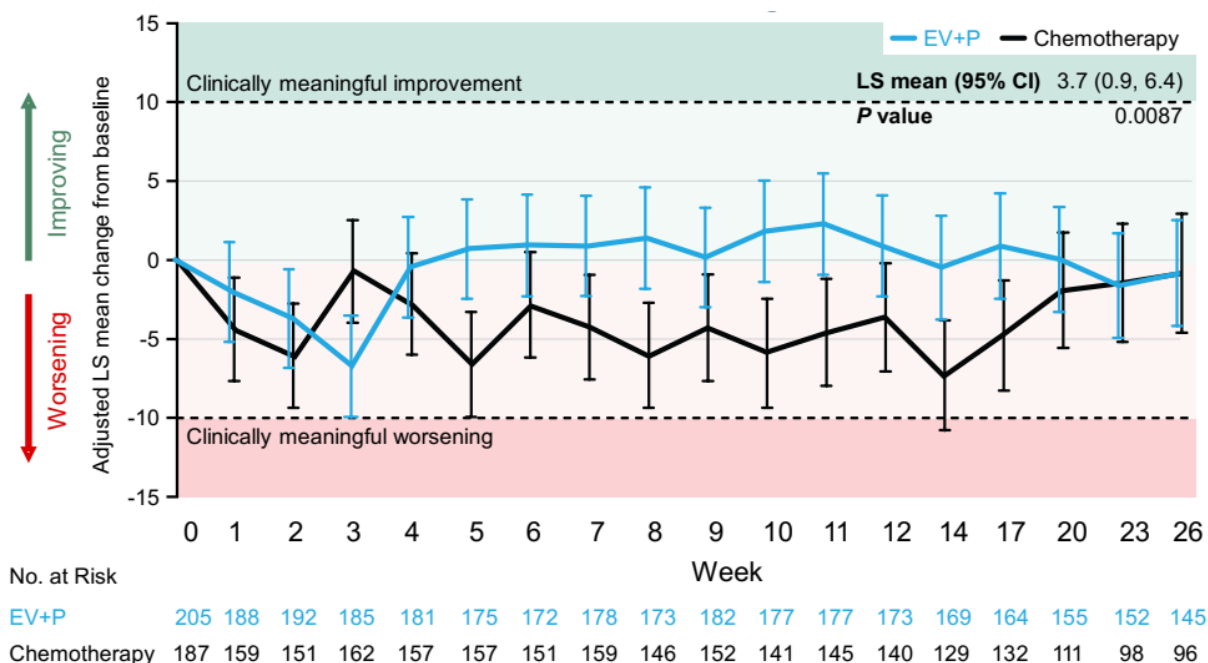
W przypadku podgrup wyróżnionych względem możliwości kwalifikacji do cisplatyny, w obu rozpatrywanych podgrupach u pacjentów leczonych EV+P obserwowano przejściowe pogorszenie GHS/QoL względem stanu wyjściowego od rozpoczęcia leczenia do 3 tygodnia leczenia, a następnie powrót do wartości wyjściowej w tygodniu 4. Porównanie średnich zmian pomiędzy ramionami EV+P i CTH wskazuje na istotnie lepszą jakość życia u leczonych EV+P, w porównaniu z CTH, w przypadku pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (MD = 3,7 [95% CI: 0,9; 6,4] pkt) oraz na brak istotnych różnic pomiędzy grupami EV+P i CTH w subpopulacji chorych niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (MD = 0,83 [95% CI: -2,6; 4,2] pkt).

Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające przebieg zmian jakości życia wg wskaźnika GHS/QoL względem wartości wyjściowych w kolejnych punktach czasowych obserwacji, w horyzoncie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dostępne w prezentacji konferencyjnej Gupta 2024b, w analizowanych podgrupach pacjentów.

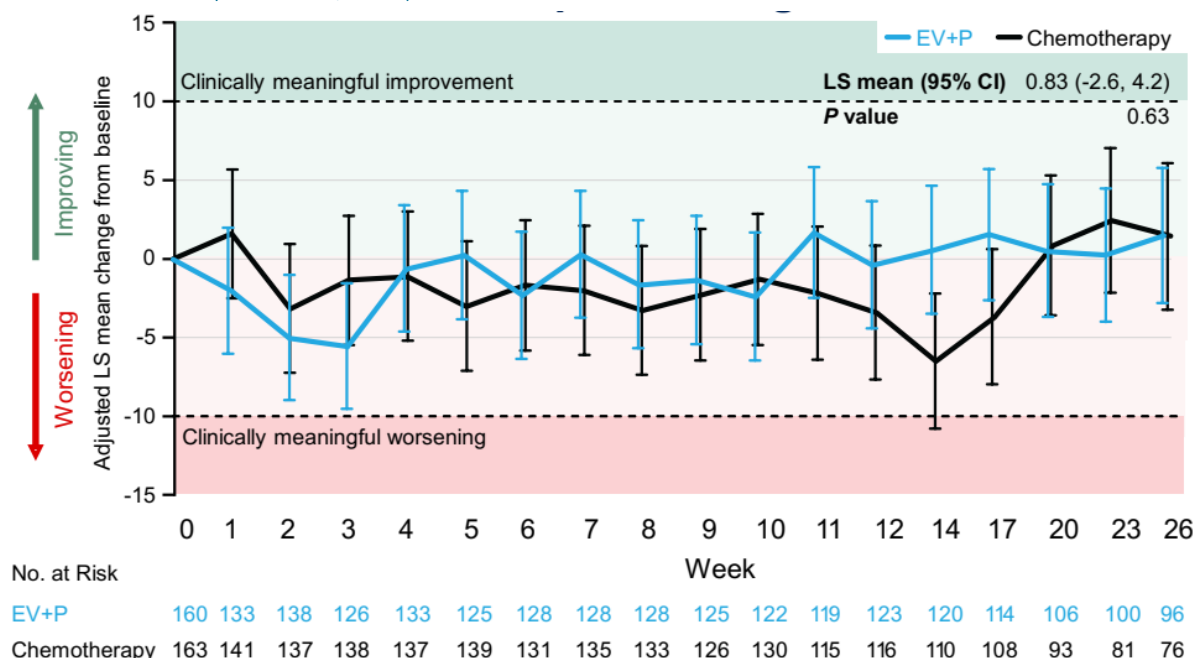
Wykres 12. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa z bólem wyjściowo silnym lub umiarkowanym; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 14).



Wykres 13. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 14).



Wykres 14. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 14).



5.4.10.1.3 Zmiany w domenach funkcjonalnych EORTC-QLQ-C30

Dostępne w doniesieniu konferencyjnym (Gupta 2024b) wyniki oceny zmian względem wartości wyjściowej w poszczególnych domenach funkcjonalnych kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w domenach funkcjonalnych – populacja oceny PROs (EORTC QLQ-C30); EV+P vs CTH; badanie EV-302.

Publikacja źródłowa	Okres obserwacji [tyg.]	Domena	EV+P (N = 365) średnia (SE)	CTH (N = 350) średnia (SE)	MD (95% CI)^
Gupta 2024b [#]	26	Pełnienie ról społecznych	-5,36 (1,23)	-9,49 (1,26)	4,13 (1,47; 6,79); p = 0,0024
		Funkcjonowanie fizyczne	-2,63 (0,96)	-6,25 (0,99)	3,62 (1,54; 5,70); p = 0,0007
		Funkcjonowanie społeczne	-2,94 (1,22)	-5,52 (1,25)	2,57 (-0,07; 5,22); p = 0,0561
		Funkcjonowanie poznawcze	-0,54 (0,95)	-2,69 (0,97)	2,15 (0,10; 4,20); p = 0,0400
		Funkcjonowanie emocjonalne	3,85 (0,97)	1,96 (0,98)	1,89 (-0,19; 3,97); p = 0,0750

[#] doniesienie konferencyjne

[^] wartość obliczona przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Square Mean Difference*)

W okresie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia w obu grupach badania EV-302 obserwowano pogorszenie jakości życia pacjentów w większości domen funkcjonalnych (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego), przy czym zmiany te były liczbowo mniejsze u chorych leczonych EV+P w porównaniu z CTH. Istotną statystycznie korzyść z leczenia EV+P, w porównaniu z CTH, w postaci mniejszego pogorszenia QoL w domenach funkcjonalnych, stwierdzono w odniesieniu do pełnienia ról społecznych (MD = 4,13 [95% CI: 1,47; 6,79]), funkcjonowania fizycznego (MD = 3,62 [95% CI: 1,54; 5,70]) i funkcjonowania poznawczego (MD = 2,15 [95% CI: 0,10; 4,20]); różnica w funkcjonowaniu społecznym NS (MD = 2,57 [95% CI: -0,07; 5,22]). W domenie funkcjonowania emocjonalnego odnotowano poprawę w obu grupach badania, liczbowo większą w grupie EV+P względem CTH (MD = 1,89 [95% CI: -0,19; 3,97]); różnica NS.

Żadna z opisanych wyżej różnic nie spełnia kryterium istotności klinicznej. W interpretacji EMA średnie wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza EORTC QLQ-C30, nie wykazywały zauważalnych zmian w czasie, niezależnie od ramienia badania (EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024).

5.4.10.2 Ocena w kwestionariuszu EQ-5D-5L

Kwestionariusz EQ-5D-5L obejmuje samoocenę stanu pacjenta w pięciu domenach stanu zdrowia. Odpowiedzi udzielane przez pacjentów w kwestionariuszu samooceny są konwertowane na ważony indeks stanu zdrowia, przy użyciu wag odpowiadających użytecznościom poszczególnych stanów zdrowia oszacowanym na podstawie badań w populacji ogólnej. Z uwagi na różnice pomiędzy badanymi populacjami wagi te mogą być różne, stąd możliwy zakres wartości omawianego indeksu jest zróżnicowany; zgodnie z protokołem w badaniu EV-302 indeks EQ-5D mógł przyjmować wartości od 0 do 1, gdzie wartość „0” odpowiada użyteczności stanu „zgon”, a wartość „1” – pełnemu zdrowiu. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia. Ponadto narzędzie EQ-5D-5L zawiera wizualną skalę analogową (EQ-5D-5L VAS; ang. *Visual Analogue Scale*) służącą dokonaniu ogólnej samooceny stanu zdrowia przez pacjenta, w której wartość „0” oznacza najgorszy, a „100” – najlepszy stan zdrowia, jaki może wyobrazić sobie pacjent.

Wyjściowo oceny co najmniej jednego komponentu kwestionariusza EQ-5D-5L udzieliło 85,3% pacjentów w grupie EV+P oraz 80,6% pacjentów w grupie CTH. Średnia wyjściowa wartość indeksu użyteczności EQ-5D w grupach EV+P i CTH wynosiła 0,844 i 0,818, a średnia ocena w skali VAS – 72,8 i 69,7 (EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024). W ocenie EMA, w trakcie trwania leczenia zarówno punktacja VAS, jak i wartość indeksu użyteczności pozostawały stabilne, przy niewielkich zmianach lub braku zmian względem wartości wyjściowych w okresie trwania badania (EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024).

bezpieczeństwa obejmowała także AEs specjalnej uwagi (AESIs; ang. *Adverse Events of SPecial Interest*), określonych w protokole badania dla EV i pembrolizumabu na podstawie wcześniejszych doświadczeń z tymi lekami oraz immunogenność terapii EV+P.

Rejestrowano wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia lub do 30 dni od podania ostatniej dawki leku, z wyjątkiem ciężkich AEs (SAEs; ang. *Serious Adverse Events*) uznanych za związane z pembrolizumabem, w przypadku których okres raportowania był wydłużony do 90 dni od podania ostatniej dawki leku lub 30 dni od przerwania leczenia, jeżeli u pacjenta rozpoczęto kolejną terapię przeciwnowotworową. Ponadto wszelkie SAEs, które wystąpiły poza zdefiniowanym okresem raportowania AEs, ale zostały uznane za badacza za związane z leczeniem prowadzonym w badaniu, również musiały być zgłaszane.

Stopień nasilenia odnotowywanych zdarzeń niepożądanych klasyfikowano w oparciu o kryteria NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 4.03.

Częstość występowania poszczególnych AEs i SAEs podsumowywano według klasyfikacji układów i narządów (SOC; ang. *System Organ Class*) oraz terminów preferowanych (PT; ang. *Preferred Terms*) MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). W przypadku kilkukrotnego zgłoszenia AE przyporządkowanego temu samemu terminowi SOC lub PT w statystykach częstości danej SOC lub PT pacjent był liczony jednorazowo. W statystykach AEs według nasilenia każdy pacjent był liczony według wystąpienia danego AE w największym ze zgłoszonych stopni nasilenia.

Bezpieczeństwo analizowano w populacji pacjentów, którzy przyjęli jakąkolwiek ilość leku stosowanego w badaniu (populacja SAF; ang. *Safety population*), w grupach zgodnych z rzeczywiście otrzymanym leczeniem.

W dostępnych publikacjach wszystkie odnotowane zdarzenia niepożądane, bez względu na związek z leczeniem, raportowano jako AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs; ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*), a AEs uznane za związane z lekiem/lekami stosowanymi w badaniu – jako AEs związane z leczeniem (TRAEs; ang. *Treatment-Related Adverse Events*).

Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa nie podlegały w badaniu EV-302 statystycznym testom hipotez – w dostępnych źródłach prezentowano wyłącznie statystyki opisowe. W wynikach analizy własnej

przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Wyniki istotne statystycznie ($p < 0,05$) zaznaczano w tabelach pogrubioną czcionką.

5.5.1 Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

5.5.1.1 TEAEs wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem

W publikacji z badania EV-302 (Powles 2024a) oraz EPAR Padcev 2024 raportowano TEAEs ogółem oraz z wyróżnieniem TEAEs ciężkich (ang. *serious*) i poważnych ($w \geq 3$ stopniu nasilenia), prowadzących do modyfikacji leczenia lub zgonu. W przypadku każdej kategorii AEs podano liczby pacjentów, odsetki oraz częstość zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-rok terapii – ogółem oraz z wyodrębnieniem zdarzeń związanych z leczeniem (TRAEs). Uzupełniające kategorie Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły wspomniane kategorie TEAEs oraz wyniki porównania grup w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (Powles 2024a, EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024).

Punkt końcowy		EV+P (N = 440; PY = 385,56)		CTH (N = 433; PY = 147,82)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n (%)	n zdarzeń (n zdarzeń /PY)	n/N (%)	n zdarzeń (n zdarzeń /PY)		
TEAEs	ogółem	439 (99,8%)	7442 (19,302)	427 (98,6%)	5034 (34,054)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,0569	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0559
	związane z leczeniem	427 (97,0%)	4274 (11,085)	414 (95,6%)	3356 (22,703)	1,01 (0,99; 1,04) p = 0,2609	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2602
TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	ogółem	321 (73,0%)	854 (2,215)	341 (78,8%)	1069 (7,232)	0,93 (0,86; 1,00) p = 0,0458	-0,06 (-0,11; 0,00) NNT = 18 (9; 740) p = 0,0448
	związane z leczeniem	246 (55,9%)	491 (1,273)	301 (69,5%)	792 (5,358)	0,80 (0,72; 0,89) p < 0,0001	-0,14 (-0,20; -0,07) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Ciężkie TEAEs	ogółem	220 (50,0%)	440 (1,141)	169 (39,0%)	328 (2,219)	1,28 (1,10; 1,49) p = 0,0012	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 23) p = 0,0010
	związane z leczeniem	122 (27,7%)	205 (0,532)	85 (19,6%)	139 (0,940)	1,41 (1,11; 1,80) p = 0,0054	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 13 (8; 41) p = 0,0047
TEAEs prowadzące do zgonu†	ogółem	19 (4,3%)	19 (0,049)	14 (3,2%)	14 (0,095)	1,34 (0,68; 2,63) p = 0,4025	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,4000
	związane z leczeniem	4 [^] (0,9%)	4 (0,010)	4 ⁺ (0,9%)	4 (0,027)	0,98 (0,25; 3,91) p = 0,9818	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9818

Punkt końcowy		EV+P (N = 440; PY = 385,56)		CTH (N = 433; PY = 147,82)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		n (%)	n zdarzeń (n zdarzeń /PY)	n/N (%)	n zdarzeń (n zdarzeń /PY)		
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	EV	153 (34,8%)	153 (0,397)	nd.	nd.	nd.	nd.
	pembrolizumab	117 (26,6%)	117 (0,303)	nd.	nd.	nd.	nd.
	którykolwiek z leków stosowanych w badaniu	175 (39,8%)	196 (0,508)	93 (21,5%)	98 (0,663)	1,85 (1,50; 2,29) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,24) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do przerwania leczenia	EV	130 (29,5%)	130 (0,337)	nd.	nd.	nd.	nd.
	pembrolizumab	94 (21,4%)	94 (0,244)	nd.	nd.	nd.	nd.
	którykolwiek z leków stosowanych w badaniu	154 (35,0%)	169 (0,438)	80 (18,5%)	84 (0,568)	1,89 (1,50; 2,40) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,22) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do przerw w podawaniu któregośkolwiek z leków stosowanych w badaniu		347 (78,9%)	785 (2,036)	279 (64,4%)	561 (3,795)	1,22 (1,12; 1,33) p < 0,0001	0,14 (0,09; 0,20) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
TRAEs prowadzące do przerw w podawaniu leku	EV	266 (60,5%)	426 (1,105)	nd.	nd.	nd.	nd.
	pembrolizumab	218 (49,5%)	320 (0,830)	nd.	nd.	nd.	nd.
	którykolwiek z leków stosowanych w badaniu	299 (68,0%)	538 (1,395)	229 (52,9%)	413 (3,795)	1,28 (1,15; 1,43) p < 0,0001	0,15 (0,09; 0,21) NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do redukcji dawki [§]	ogółem	184 (41,8%)	224 (0,581)	177 (40,9%)	235 (1,590)	1,02 (0,87; 1,20) p = 0,7779	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,7778
	związane z leczeniem	179 (40,7%)	217 (0,563)	164 (37,9%)	215 (1,454)	1,07 (0,91; 1,27) p = 0,3963	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,3957

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ niewydolność wielonarządowa (n = 1), choroba płuc o podłożu immunologicznym (n = 1), biegunka (n = 1), astenia (n = 1);

† posocznica (n = 1), gorączka neutropeniczna (n = 1), posocznica z neutropenią (n = 1), zawał serca (n = 1);

‡ liczba TEAEs i TRAEs prowadzących do zgonu z wykluczeniem progresji jest taka sama jak podana w tabeli liczba TEAEs i TRAEs prowadzących do zgonu (EPAR Padcev 2024);

§ redukcja dawek była dozwolona w przypadku EV i CTH

W okresie leczenia i do miesiąca od ostatniej dawki leków podawanych w badaniu zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną, bardzo wysoką częstością w obu grupach badania; odpowiednio 99,8% vs 98,6% w grupach EV+P vs CTH. TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia obserwowano z nieznacznie mniejszą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, różnica istotna statystycznie: 73,0% vs 78,8%; RR = 0,93 (95% CI: 0,86; 1,00), NNT = 18 (95% CI: 9; 740). Ryzyko ciężkich TEAEs było istotnie statystycznie zwiększone u pacjentów leczonych EV+P, w porównaniu z CTH: 50% vs 39,0%; RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23). Nie odnotowano natomiast, pomiędzy porównywanymi grupami,

znaczącej różnicy ryzyka TEAEs prowadzących do zgonu: 4,3% vs 3,2%; RR = 1,34 (95% CI: 0,68; 2,63). W grupie leczonej EV+P istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano TEAEs prowadzące do przerwania leczenia (39,8% vs 21,5%; RR = 1,85 [95% CI: 1,50; 2,29]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) lub przerw w podawaniu leku (78,9% vs 64,4%; RR = 1,22 [95% CI: 1,12; 1,33]; NNH = 7 [95% CI: 5; 12]); przy zbliżonej w obu grupach częstości TEAEs prowadzących do redukcji dawki (41,8% vs 40,9%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były częste w obu grupach badania, odpowiednio 97,0% i 95,6% w grupach EV+P i CTH. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z CTH: 55,9% vs 69,5%; RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 6; 14). Leczenie EV+P związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkiego TRAE, w porównaniu z ryzykiem w grupie CTH: 27,7% vs 19,6%; RR = 1,41 (95% CI: 1,11; 1,80), NNH = 13 (95% CI: 8; 41). Nie stwierdzono natomiast związanego z EV+P wzrostu ryzyka TRAEs prowadzących do zgonu, których częstość była taka sama w obu porównywanych grupach: 0,9% vs 0,9% (po 4 wystąpienia w każdej z grup). Istotnie częściej u pacjentów leczonych EV+P obserwowano TRAEs prowadzące do przerwania leczenia (35,0% vs 18,5%; RR = 1,89 [95% CI: 1,50; 2,40], NNH = 7 [95% CI: 5; 10]) lub do przerw w podawaniu leków (68,0% vs 52,9%; RR = 1,28 [95% CI: 1,15; 1,43], NNH = 7 [95% CI: 5; 12]); przy zbliżonej w obu grupach częstości TRAEs prowadzących do redukcji dawki (40,7% vs 37,9%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w obserwacji wydłużonej o 12 miesięcy dotyczyły:

[REDACTED]

[REDACTED] oraz TRAEs i AESIs; zostały one przedstawione w odpowiednich rozdziałach w dalszej części opracowania.

5.5.1.2 TEAEs odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P

W dokumentacji rejestracyjnej leku Padcev (EPAR Padcev 2024) wyszczególniono częstości najczęściej występujących TEAEs – które odnotowano u co najmniej 10% pacjentów leczonych EV+P, bez względu na stopień nasilenia i związek z leczeniem. Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły raportowane najczęstsze TEAEs, sklasyfikowane na podstawie MedDRA SOC i PT, oraz wyniki porównania grup w analizie własnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P, wg MedDRA SOC i PT – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (EPAR Padcev 2024).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	439 (99,8%)	427 (98,6%)	1,01 (1,00; 1,02) p = 0,0569	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0559
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	157 (35,7%)	340 (78,5%)	0,45 (0,40; 0,52) p < 0,0001	-0,43 (-0,49; -0,37) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
• Niedokrwistość	108 (24,5%)	267 (61,7%)	0,40 (0,33; 0,48) p < 0,0001	-0,37 (-0,43; -0,31) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
• Neutropenia	43 (9,8%)	181 (41,8%)	0,23 (0,17; 0,32) p < 0,0001	-0,32 (-0,37; -0,27) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
Zaburzenia endokrynologiczne	70 (15,9%)	6 (1,4%)	11,48 (5,04; 26,15) p < 0,0001	0,15 (0,11; 0,18) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001
• Niedoczynność tarczycy	46 (10,5%)	3 (0,7%)	15,09 (4,73; 48,15) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,13) NNH = 11 (8; 15) p < 0,0001
Zaburzenia oka	152 (34,5%)	26 (6,0%)	5,75 (3,88; 8,53) p < 0,0001	0,29 (0,24; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
• Zespół suchego oka	50 (11,4%)	5 (1,2%)	9,84 (3,96; 24,44) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,13) NNH = 10 (8; 15) p < 0,0001
Zaburzenia żołądka i jelit	330 (75,0%)	313 (72,3%)	1,04 (0,96; 1,12) p = 0,3633	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3627
• Biegunka	166 (37,7%)	69 (15,9%)	2,37 (1,85; 3,03) p < 0,0001	0,22 (0,16; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
• Nudności	116 (26,4%)	178 (41,1%)	0,64 (0,53; 0,78) p < 0,0001	-0,15 (-0,21; -0,09) NNT = 7 (5; 12) p < 0,0001
• Zaparcia	116 (26,4%)	147 (33,9%)	0,78 (0,63; 0,95) p = 0,0152	-0,08 (-0,14; -0,02) NNT = 14 (8; 66) p = 0,0143
• Wymioty	51 (11,6%)	69 (15,9%)	0,73 (0,52; 1,02) p = 0,0639	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0621
• Bóle brzucha	51 (11,6%)	27 (6,2%)	1,86 (1,19; 2,91) p = 0,0066	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (11; 63) p = 0,0052
• Suchość w ustach	41 (9,3%)	7 (1,6%)	5,76 (2,61; 12,71) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,11) NNH = 13 (10; 22) p < 0,0001
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	295 (67,0%)	303 (70,0%)	0,96 (0,88; 1,05) p = 0,3513	-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3509

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Zmęczenie	155 (35,2%)	170 (39,3%)	0,90 (0,76; 1,07) p = 0,2182	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2174
• Gorączka	77 (17,5%)	67 (15,5%)	1,13 (0,84; 1,53) p = 0,4204	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4195
• Astenia	77 (17,5%)	88 (20,3%)	0,86 (0,65; 1,13) p = 0,2874	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2866
• Obrzęk obwodowy	60 (13,6%)	48 (11,1%)	1,23 (0,86; 1,76) p = 0,2537	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2517
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	265 (60,2%)	160 (37,0%)	1,63 (1,41; 1,88) p < 0,0001	0,23 (0,17; 0,30) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
• Zakażenie dróg moczowych	91 (20,7%)	83 (19,2%)	1,08 (0,83; 1,41) p = 0,5759	0,02 (-0,04; 0,07) p = 0,5756
• COVID-19	63 (14,3%)	21 (4,8%)	2,95 (1,83; 4,75) p < 0,0001	0,09 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 18) p < 0,0001
Badania diagnostyczne	245 (55,7%)	194 (44,8%)	1,24 (1,09; 1,42) p = 0,0014	0,11 (0,04; 0,17) NNH = 10 (6; 24) p = 0,0012
• Spadek masy ciała	145 (33,0%)	38 (8,8%)	3,76 (2,70; 5,23) p < 0,0001	0,24 (0,19; 0,29) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
• Zwiększona aktywność ALT	76 (17,3%)	33 (7,6%)	2,27 (1,54; 3,34) p < 0,0001	0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001
• Zwiększona aktywność AST	69 (15,7%)	27 (6,2%)	2,51 (1,64; 3,85) p < 0,0001	0,09 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	254 (57,7%)	195 (45,0%)	1,28 (1,12; 1,46) p = 0,0002	0,13 (0,06; 0,19) NNH = 8 (6; 17) p = 0,0002
• Osłabiony apetyt	145 (33,0%)	112 (25,9%)	1,27 (1,03; 1,57) p = 0,0224	0,07 (0,01; 0,13) NNH = 15 (8; 95) p = 0,0211
• Hiperglikemia	72 (16,4%)	11 (2,5%)	6,44 (3,46; 11,98) p < 0,0001	0,14 (0,10; 0,18) NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	186 (42,3%)	121 (27,9%)	1,51 (1,26; 1,82) p < 0,0001	0,14 (0,08; 0,21) NNH = 7 (5; 13) p < 0,0001
• Bóle stawów	58 (13,2%)	21 (4,8%)	2,72 (1,68; 4,40) p < 0,0001	0,08 (0,05; 0,12) NNH = 13 (9; 22) p < 0,0001
• Bóle pleców	53 (12,0%)	34 (7,9%)	1,53 (1,02; 2,31) p = 0,0407	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (13; 426) p = 0,0379

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia układu nerwowego	329 (74,8%)	144 (33,3%)	2,25 (1,95; 2,60) p < 0,0001	0,42 (0,36; 0,48) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
• Obwodowa neuropatia czuciowa	229 (52,0%)	44 (10,2%)	5,12 (3,82; 6,87) p < 0,0001	0,42 (0,36; 0,47) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
• Zaburzenia smaku	93 (21,1%)	37 (8,5%)	2,47 (1,73; 3,54) p < 0,0001	0,13 (0,08; 0,17) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
• Zawroty głowy	36 (8,2%)	43 (9,9%)	0,82 (0,54; 1,26) p = 0,3688	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3679
Zaburzenia psychiczne	76 (17,3%)	44 (10,2%)	1,70 (1,20; 2,40) p = 0,0027	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 15 (9; 39) p = 0,0021
• Bezsenność	45 (10,2%)	24 (5,5%)	1,85 (1,14; 2,97) p = 0,0119	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 89) p = 0,0099
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	143 (32,5%)	125 (28,9%)	1,13 (0,92; 1,38) p = 0,2455	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,2443
• Krwimocz	58 (13,2%)	39 (9,0%)	1,46 (1,00; 2,15) p = 0,0517	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 24 (13; 4981) p = 0,0489
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	182 (41,4%)	144 (33,3%)	1,24 (1,05; 1,48) p = 0,0138	0,08 (0,02; 0,15) NNH = 13 (7; 59) p = 0,0129
• Dusznosc	58 (13,2%)	51 (11,8%)	1,12 (0,79; 1,59) p = 0,5308	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5302
• Kaszel	54 (12,3%)	23 (5,3%)	2,31 (1,44; 3,70) p = 0,0005	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 31) p = 0,0002
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	366 (83,2%)	112 (25,9%)	3,22 (2,73; 3,79) p < 0,0001	0,57 (0,52; 0,63) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
• Świąd	182 (41,4%)	29 (6,7%)	6,18 (4,27; 8,93) p < 0,0001	0,35 (0,29; 0,40) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
• Łysienie	152 (34,5%)	34 (7,9%)	4,40 (3,11; 6,23) p < 0,0001	0,27 (0,22; 0,32) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
• Wysypka plamisto-grudkowa	146 (33,2%)	15 (3,5%)	9,58 (5,73; 16,02) p < 0,0001	0,30 (0,25; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
• Suchość skóry	76 (17,3%)	6 (1,4%)	12,47 (5,49; 28,32) p < 0,0001	0,16 (0,12; 0,20) NNH = 7 (6; 9) p < 0,0001

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Wysypka plamista	44 (10,0%)	6 (1,4%)	7,22 (3,11; 16,76) p < 0,0001	0,09 (0,06; 0,12) NNH = 12 (9; 18) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej zgłaszano TEAEs z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (83,2%), żołądka i jelit (75,0%) oraz układu nerwowego (74,8%), a najczęściej występującymi TEAE były obwodowa neuropatia czuciowa (52,0%), świąd (41,4%) i biegunka (37,7%).

Spośród TEAEs odnotowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P większość odnotowanych grup Med-DRA SOC wystąpiła istotnie częściej u pacjentów leczonych EV+P niż w grupie kontrolnej. Największe bezwzględne różnice na niekorzyść EV+P względem CTH wystąpiły w przypadku zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (83,2% vs 25,9%; RR = 3,22 [95% CI: 2,73; 3,79]; NNH = 2 [95% CI: 2; 2]), zaburzeń układu nerwowego (74,8% vs 33,3%; RR = 2,25 [95% CI: 1,95; 2,60], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]) oraz zaburzeń oka (34,5% vs 6,0%; RR = 5,75 [95% CI: 3,88; 8,53], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]). Największe bezwzględne zwiększenie ryzyka poszczególnych TEAEs w grupie EV+P vs CTH odnotowano w odniesieniu do obwodowej neuropatii czuciowej (52,0% vs 10,2%; RR = 5,12 [95% CI: 3,82; 6,87], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]), świądu (41,4% vs 6,7%; RR = 0,35 [95% CI: 0,29; 0,40], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), wysypki plamisto-grudkowej (33,2% vs 3,5%; RR = 9,58 [95% CI: 5,73; 16,02], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]) i łysienia (34,5% vs 7,9%; RR = 4,40 [95% CI: 3,11; 6,23], NNH = 4 [95% CI: 4; 5]).

Odnotowano również TEAEs, które jednocześnie występowały u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH: zaburzenia krwi i układu chłonnego – ogółem (35,7% vs 78,5%; RR = 0,45 [95% CI: 0,40; 0,52], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]) oraz niedokrwistość (24,5% vs 61,7%; RR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,48], NNT = 3 [95% CI: 3; 4]), neutropenia (9,8% vs 41,8%; RR = 0,23 [95% CI: 0,17; 0,32], NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), nudności (26,4% vs 41,1%; RR = 0,64 [95% CI: 0,53; 0,78], NNT = 7 [95% CI: 5; 12]) i zaparcia (26,4% vs 33,9%; RR = 0,78 [95% CI: 0,63; 0,95], NNT = 14 [95% CI: 8; 66]).



Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Biegunka	20 (4,5%)	6 (1,4%)	3,28 (1,33; 8,09) p = 0,0099	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 32 (19; 109) p = 0,0056
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	33 (7,5%)	45 (10,4%)	0,72 (0,47; 1,11) p = 0,1363	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1341
• Zmęczenie	17 (3,9%)	20 (4,6%)	0,84 (0,44; 1,57) p = 0,5802	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5799
Zakażenia i zarażenia pasożyt- nicze	74 (16,8%)	70 (16,2%)	1,04 (0,77; 1,40) p = 0,7953	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7952
• Zakażenie dróg moczowych	22 (5,0%)	35 (8,1%)	0,62 (0,37; 1,04) p = 0,0683	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0652
Badania diagnostyczne	62 (14,1%)	70 (16,2%)	0,87 (0,64; 1,19) p = 0,3926	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3921
• Zwiększona aktywność li- pazy	9 (2,0%)	0 (0,0%)	18,70 (1,09; 320,27) p = 0,0433	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (30; 154) p = 0,0040
• Spadek masy ciała	16 (3,6%)	1 (0,2%)	15,75 (2,10; 118,21) p = 0,0074	0,03 (0,02; 0,05) NNH = 30 (20; 63) p = 0,0002
Zaburzenia metabolizmu i od- żywiania	86 (19,5%)	46 (10,6%)	1,84 (1,32; 2,57) p = 0,0003	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 24) p = 0,0002
• Hiperglikemia	32 (7,3%)	3 (0,7%)	10,50 (3,24; 34,02) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,09) NNH = 16 (11; 25) p < 0,0001
• Hiponatremia	22 (5,0%)	15 (3,5%)	1,44 (0,76; 2,74) p = 0,2631	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,2591
Zaburzenia układu nerwowego	41 (9,3%)	8 (1,8%)	5,04 (2,39; 10,63) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,10) NNH = 14 (10; 23) p < 0,0001
• Obwodowa neuropatia czu- ciowa	17 (3,9%)	0 (0,0%)	34,44 (2,08; 570,98) p = 0,0135	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 26 (18; 50) p < 0,0001
Zaburzenia nerek i dróg mo- czowych	40 (9,1%)	31 (7,2%)	1,27 (0,81; 1,99) p = 0,2980	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,2958
• Ostre uszkodzenie nerek	22 (5,0%)	10 (2,3%)	2,17 (1,04; 4,52) p = 0,0396	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 38 (20; 475) p = 0,0334
Zaburzenia skóry i tkanki pod- skórnej	78 (17,7%)	2 (0,5%)	38,38 (9,49; 155,21) p < 0,0001	0,17 (0,14; 0,21) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
• Wysypka plamisto-grud- kowa	36 (8,2%)	0 (0,0%)	71,84 (4,42; 1166,82) p = 0,0027	0,08 (0,06; 0,11) NNH = 13 (10; 18) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Ogółem TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie EV+P były obserwowane z mniejszą częstością, niż w grupie kontrolnej: 70,9% vs 78,1%; RR = 0,91 (95% CI: 0,84; 0,98), NNT = 14 (95% CI: 8; 73).

U pacjentów leczonych EV+P w 3 lub 4 stopniu nasilenia najczęściej zgłaszano TEAEs z grupy zaburzeń metabolizmu i odżywiania (19,5%), skóry i tkanki podskórnej (17,7%) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (16,8%), a najczęściej występującymi, poważnymi TEAE były wysypka plamisto-grudkowa (8,2%), hiperglikemia (7,3%) i niedokrwistość (7,0%).

Spośród poważnych (stopień 3 lub 4) TEAEs odnotowanych u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie nowej terapii w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (17,7% vs 0,5%; RR = 38,38 [95% CI: 9,49; 155,21], NNH = 6 [95% CI: 5; 8]), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (19,5% vs 10,6%; RR = 1,84 [95% CI: 1,32; 2,57], NNH = 12 [95% CI: 8; 24]) oraz wysypkę plamisto-grudkową (8,2% vs 0,0%; RR = 71,84 [95% CI: 4,42; 1166,82], 13 [95% CI: 10; 18]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w odniesieniu do zaburzeń żołądka i jelit (12,5% vs 7,6%; RR = 1,64 [95% CI: 1,09; 2,47], NNH = 21 [95% CI: 12; 111]), biegunki (4,5% vs 1,4%; RR = 3,28 [95% CI: 1,33; 8,09], NNH = 32 [95% CI: 19; 109]), zwiększonej aktywności lipazy (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]), spadku masy ciała (3,6% vs 0,2%; RR = 15,75 [95% CI: 2,10; 118,21], NNH = 30 [95% CI: 20; 63]), hiperglikemii (7,3% vs 0,7%; RR = 10,50 [95% CI: 3,24; 34,02], NNH = 16 [95% CI: 11; 25]), zaburzeń układu nerwowego (9,3% vs 1,8%; RR = 5,04 [95% CI: 2,39; 10,63], NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), obwodowej neuropatii czuciowej (3,9% vs 0,0%; RR = 34,44 [95% CI: 2,08; 570,98], NNH = 26 [95% CI: 18; 50]) i ostrego uszkodzenia nerek (5,0% vs 2,3%; RR = 2,17 [95% CI: 1,04; 4,52], NNH = 38 [95% CI: 20; 475]).

Odnutowano również TEAEs, które jednocześnie występowały w 3 lub 4 stopniu nasilenia u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH – były to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (13,6% vs 56,6%; RR = 0,24 [95% CI: 0,19; 0,31], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]), niedokrwistość (7,0% vs 34,2%; RR = 0,21 [95% CI: 0,14; 0,30], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]) i neutropenia (5,0% vs 30,0%; RR = 0,17 [95% CI: 0,11; 0,26], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]).

5.5.1.3.2

Tabela 53. Ciężkie TEAEs (SAEs), odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (EPAR Padcev 2024).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	220 (50,0%)	169 (39,0%)	1,28 (1,10; 1,49) p = 0,0012	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 23) p = 0,0010
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	11 (2,5%)	42 (9,7%)	0,26 (0,13; 0,49) p < 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,04) NNT = 14 (10; 25) p < 0,0001
• Niedokrwistość	3 (0,7%)	17 (3,9%)	0,17 (0,05; 0,59) p = 0,0049	-0,03 (-0,05; -0,01) NNT = 31 (20; 80) p = 0,0014
Zaburzenia żołądka i jelit	47 (10,7%)	17 (3,9%)	2,72 (1,59; 4,66) p = 0,0003	0,07 (0,03; 0,10) NNH = 15 (10; 30) p = 0,0001
• Biegunka	14 (3,2%)	2 (0,5%)	6,89 (1,57; 30,13) p = 0,0104	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 37 (23; 105) p = 0,0025
• Bóle brzucha	8 (1,8%)	2 (0,5%)	3,94 (0,84; 18,43) p = 0,0819	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0580
• Wymioty	5 (1,1%)	2 (0,5%)	2,46 (0,48; 12,61) p = 0,2803	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2620
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	21 (4,8%)	26 (6,0%)	0,79 (0,45; 1,39) p = 0,4212	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4203
• Gorączka	9 (2,0%)	10 (2,3%)	0,89 (0,36; 2,16) p = 0,7894	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7893
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	70 (15,9%)	73 (16,9%)	0,94 (0,70; 1,27) p = 0,7046	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7046
• Zakażenie dróg moczowych	16 (3,6%)	31 (7,2%)	0,51 (0,28; 0,91) p = 0,0241	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 29 (16; 189) p = 0,0210
• Zapalenie płuc	10 (2,3%)	5 (1,2%)	1,97 (0,68; 5,71) p = 0,2128	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2022
• Posocznica	7 (1,6%)	8 (1,8%)	0,86 (0,31; 2,35) p = 0,7707	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7706
• COVID-19	8 (1,8%)	5 (1,2%)	1,57 (0,52; 4,78) p = 0,4226	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4174
• Posocznica moczowa	2 (0,5%)	5 (1,2%)	0,39 (0,08; 2,02) p = 0,2636	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2474
• Zapalenie płuc w przebiegu COVID-19	5 (1,1%)	3 (0,7%)	1,64 (0,39; 6,82) p = 0,4962	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4907
Badania diagnostyczne	12 (2,7%)	6 (1,4%)	1,97 (0,75; 5,20) p = 0,1717	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1616
• Zwiększona aktywność AST	5 (1,1%)	0 (0,0%)	10,83 (0,60; 195,18) p = 0,1065	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 88 (46; 1904) p = 0,0399

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
• Zwiększona aktywność ALT	5 (1,1%)	0 (0,0%)	10,83 (0,60; 195,18) p = 0,1065	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 88 (46; 1904) p = 0,0399
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	27 (6,1%)	15 (3,5%)	1,77 (0,96; 3,28) p = 0,0694	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0640
• Osłabiony apetyt	8 (1,8%)	0 (0,0%)	16,73 (0,97; 288,96) p = 0,0526	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 55 (32; 202) p = 0,0070
• Hiperglikemia	6 (1,4%)	0 (0,0%)	12,79 (0,72; 226,41) p = 0,0821	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 515) p = 0,0223
• Hiponatremia	5 (1,1%)	5 (1,2%)	0,98 (0,29; 3,38) p = 0,9797	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9797
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	39 (8,9%)	28 (6,5%)	1,37 (0,86; 2,19) p = 0,1857	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1825
• Ostre uszkodzenie nerek	23 (5,2%)	11 (2,5%)	2,06 (1,02; 4,17) p = 0,0452	0,03 (0,00; 0,05) NNH = 38 (20; 752) p = 0,0392
• Krwimocz	7 (1,6%)	10 (2,3%)	0,69 (0,26; 1,79) p = 0,4451	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4429
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	38 (8,6%)	15 (3,5%)	2,49 (1,39; 4,46) p = 0,0021	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 20 (13; 50) p = 0,0012
• Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	9 (2,0%)	0 (0,0%)	18,70 (1,09; 320,27) p = 0,0433	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (30; 154) p = 0,0040
• Zator tętnicy płucnej	7 (1,6%)	6 (1,4%)	1,15 (0,39; 3,39) p = 0,8025	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8022
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	26 (5,9%)	1 (0,2%)	25,59 (3,49; 187,72) p = 0,0014	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 18 (13; 30) p < 0,0001
• Wysypka plamisto-grudkowa	7 (1,6%)	0 (0,0%)	14,76 (0,85; 257,67) p = 0,0650	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 63 (36; 292) p = 0,0125

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Ogółem SAEs, bez względu na związek z leczeniem, występowały z istotnie statystycznie większą częstotliwością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 50,0% vs 39,0%; RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej zgłaszano SAEs z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych (15,9%), zaburzeń żołądka i jelit (10,7%) oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych (8,9%). Najczęściej występującymi SAEs były ostre uszkodzenie nerek (5,2%), zakażenie dróg moczowych (3,6%) i biegunka (3,2%).

Spośród ciężkich TEAEs odnotowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowywano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia żołądka i jelit (10,7% vs 3,9%; RR = 2,72 [95% CI: 1,59; 4,66], NNH = 15 [95% CI: 10; 30]), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (5,9% vs 0,2%; RR = 25,59 [95% CI: 3,49; 187,72], NNH = 18 [95% CI: 13; 30]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8,6% vs 3,5%; RR = 2,49 [95% CI: 1,39; 4,46], NNH = 20 [95% CI: 13; 50]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w odniesieniu do biegunki (3,2% vs 0,5%; RR = 6,89 [95% CI: 1,57; 30,13], NNH = 37 [95% CI: 23; 105]), ostrego uszkodzenia nerek (5,2% vs 2,5%; RR = 2,06 [95% CI: 1,02; 4,17], NNH = 38 [95% CI: 20; 752]) i zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]).

Obserwowano również SAEs, które jednocześnie występowały u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH – były to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (2,5% vs 9,7%; RR = 0,26 [95% CI: 0,13; 0,49], NNT = 14 [95% CI: 10; 25]), niedokrwistość (0,7% vs 3,9%; RR = 0,17 [95% CI: 0,05; 0,59], NNT = 31 [95% CI: 20; 80]) oraz zakażenie dróg moczowych (3,6% vs 7,2%; RR = 0,51 [95% CI: 0,28; 0,91], NNT = 29 [95% CI: 16; 189]).

5.5.1.5 TEAEs prowadzące do przerwania leczenia odnotowane u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P

Informacje dotyczące częstości występowania TEAEs prowadzących do całkowitego wycofania leczenia były dostępne w dokumentacji rejestracyjnej leku Keytruda. Wyszczególniono zdarzenia, które wystąpiły u powyżej 1% pacjentów (kryterium częstości dotyczyło terminu MedDRA SOC) leczonych EV+P (*EPAR Keytruda 2024*). Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły raportowane najczęstsze TEAEs, sklasyfikowane na podstawie MedDRA SOC i PT, oraz wyniki porównania grup w analizie własnej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, obserwowane u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (*EPAR Keytruda 2024*).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	175 (39,8%)	93 (21,5%)	1,85 (1,50; 2,29) p < 0,0001	0,18 (0,12; 0,24) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Zaburzenia żołądka i jelit	10 (2,3%)	4 (0,9%)	2,46 (0,78; 7,78) p = 0,1256	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1109
• Biegunka	5 (1,1%)	1 (0,2%)	4,92 (0,58; 41,94) p = 0,1450	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1031

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	9 (2,0%)	8 (1,8%)	1,11 (0,43; 2,84) p = 0,8325	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8324
• Astenia	4 (0,9%)	0 (0,0%)	8,86 (0,48; 164,02) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0721
Zaburzenia układu nerwowego	71 (16,1%)	2 (0,5%)	34,94 (8,62; 141,53) p < 0,0001	0,16 (0,12; 0,19) NNH = 7 (6; 9) p < 0,0001
• Obwodowa neuropatia czuciowa	49 (11,1%)	1 (0,2%)	48,22 (6,69; 347,65) p = 0,0001	0,11 (0,08; 0,14) NNH = 10 (8; 13) p < 0,0001
• Obwodowa neuropatia ruchowa	3 (0,7%)	0 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,97) p = 0,2013	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1321
• Parestezje	6 (1,4%)	0 (0,0%)	12,79 (0,72; 226,41) p = 0,0821	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 515) p = 0,0223
• Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa	4 (0,9%)	0 (0,0%)	8,86 (0,48; 164,02) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0721
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	22 (5,0%)	2 (0,5%)	10,83 (2,56; 45,75) p = 0,0012	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 42) p < 0,0001
• Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	9 (2,0%)	0 (0,0%)	18,70 (1,09; 320,27) p = 0,0433	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (30; 154) p = 0,0040
• Choroba płuc o podłożu immunologicznym	6 (1,4%)	0 (0,0%)	12,79 (0,72; 226,41) p = 0,0821	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 515) p = 0,0223
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	30 (6,8%)	1 (0,2%)	29,52 (4,04; 215,53) p = 0,0008	0,07 (0,04; 0,09) NNH = 16 (12; 24) p < 0,0001
• Wysypka plamisto-grudkowa	7 (1,6%)	0 (0,0%)	14,76 (0,85; 257,67) p = 0,0650	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 63 (36; 292) p = 0,0125

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Ogółem TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 39,8% vs 21,5%; RR = 1,85 (95% CI: 1,50; 2,29), NNH = 6 (95% CI: 5; 9).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej do przerwania leczenia prowadziły TEAEs z grup zaburzeń układu nerwowego (16,1%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6,8%) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5,0%). Najczęściej jako TEAE stanowiące przyczynę przerwania leczenia zgłaszano obwodową neuropatię czuciową (11,1%), zapalenie płuc (2,0%) i wysypkę plamisto-grudkową (1,6%).

Spośród TEAEs prowadzących do przerwania leczenia u >1% pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowywano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia układu nerwowego (16,1% vs 0,5%; RR = 34,94 [95% CI: 8,62; 141,53], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), obwodową neuropatię czuciową (11,1% vs 0,2%, RR = 48,22 [95% CI: 6,69; 347,65], NNH = 10 [95% CI: 8; 13]) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (6,8% vs 0,2%, RR = 29,52 [95% CI: 4,04; 215,53], NNH = 16 [95% CI: 12; 24]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w ryzyku zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5,0% vs 0,5%; RR = 10,83 [95% CI: 2,56; 45,75], NNH = 23 [95% CI: 15; 42]) i zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]).

5.5.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

5.5.2.1 TRAEs najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu

W publikacji z badania EV-302 (Powles 2024a) uwzględniono TRAEs związane z leczeniem (TRAEs), które wystąpiły u co najmniej 20% chorych w dowolnej z grup (w dowolnym stopniu nasilenia) lub obserwowane w co najmniej 3 stopniu nasilenia u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły raportowane TRAEs oraz wyniki porównania grup w analizie własnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u ≥20% chorych lub u ≥5% chorych w ≥3 stopniu nasilenia – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (Powles 2024a).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Raportowane TRAEs w dowolnym stopniu nasilenia				
Ogółem	427 (97,0%)	414 (95,6%)	1,01 (0,99; 1,04) p = 0,2609	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2602
Obwodowa neuropatia czuciowa	220 (50,0%)	43 (9,9%)	5,03 (3,73; 6,79) p < 0,0001	0,40 (0,35; 0,46) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
Świąd	175 (39,8%)	21 (4,8%)	8,20 (5,32; 12,64) p < 0,0001	0,35 (0,30; 0,40) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Łysienie	146 (33,2%)	34 (7,9%)	4,23 (2,98; 5,99) p < 0,0001	0,25 (0,20; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Wysypka plamisto-grudkowa	144 (32,7%)	14 (3,2%)	10,12 (5,94; 17,24) p < 0,0001	0,29 (0,25; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmęczenie	129 (29,3%)	156 (36,0%)	0,81 (0,67; 0,99) p = 0,0352	-0,07 (-0,13; -0,01) NNT = 15 (8; 200) p = 0,0341
Biegunka	121 (27,5%)	48 (11,1%)	2,48 (1,83; 3,37) p < 0,0001	0,16 (0,11; 0,22) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
Osłabiony apetyt	118 (26,8%)	98 (22,6%)	1,18 (0,94; 1,50) p = 0,1530	0,04 (-0,02; 0,10) p = 0,1512
Nudności	89 (20,2%)	168 (38,8%)	0,52 (0,42; 0,65) p < 0,0001	-0,19 (-0,25; -0,13) NNT = 6 (5; 8) p < 0,0001
Niedokrwistość	61 (13,9%)	245 (56,6%)	0,25 (0,19; 0,31) p < 0,0001	-0,43 (-0,48; -0,37) NNT = 3 (3; 3) p < 0,0001
Hiperglikemia	48 (10,9%)	3 (0,7%)	15,75 (4,94; 50,17) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,13) NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001
Neutropenia	40 (9,1%)	180 (41,6%)	0,22 (0,16; 0,30) p < 0,0001	-0,32 (-0,38; -0,27) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
Zmniejszona liczba neutrofilów	16 (3,6%)	54 (12,5%)	0,29 (0,17; 0,50) p < 0,0001	-0,09 (-0,12; -0,05) NNT = 12 (9; 19) p < 0,0001
Małopłytkowość	15 (3,4%)	148 (34,2%)	0,10 (0,06; 0,17) p < 0,0001	-0,31 (-0,36; -0,26) NNT = 4 (3; 4) p < 0,0001
Zmniejszona liczba płytek	3 (0,7%)	63 (14,5%)	0,05 (0,01; 0,15) p < 0,0001	-0,14 (-0,17; -0,10) NNT = 8 (6; 10) p < 0,0001
Raportowane TRAEs w ≥3 stopniu nasilenia				
Ogółem	246 (55,9%)	301 (69,5%)	0,80 (0,72; 0,89) p < 0,0001	-0,14 (-0,20; -0,07) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Obwodowa neuropatia czuciowa	16 (3,6%)	0 (0,0%)	32,48 (1,95; 539,63) p = 0,0152	0,04 (0,02; 0,05) NNH = 28 (19; 55) p < 0,0001
Świąd	5 (1,1%)	0 (0,0%)	10,83 (0,60; 195,18) p = 0,1065	0,01 (0,00; 0,02) NNH = 88 (46; 1904) p = 0,0399
Łysienie	2 (0,5%)	1 (0,2%)	1,97 (0,18; 21,63) p = 0,5798	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5714
Wysypka plamisto-grudkowa	34 (7,7%)	0 (0,0%)	67,90 (4,18; 1104,09) p = 0,0030	0,08 (0,05; 0,10) NNH = 13 (10; 20) p < 0,0001
Zmęczenie	13 (3,0%)	18 (4,2%)	0,71 (0,35; 1,43) p = 0,3397	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3375

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Biegunka	16 (3,6%)	3 (0,7%)	5,25 (1,54; 17,88) p = 0,0080	0,03 (0,01; 0,05) NNH = 34 (21; 98) p = 0,0026
Oslabiony apetyt	5 (1,1%)	6 (1,4%)	0,82 (0,25; 2,67) p = 0,7417	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,7414
Nudności	5 (1,1%)	12 (2,8%)	0,41 (0,15; 1,15) p = 0,0913	-0,02 (-0,03; 0,00) p = 0,0809
Niedokrwistość	15 (3,4%)	136 (31,4%)	0,11 (0,06; 0,18) p < 0,0001	-0,28 (-0,33; -0,23) NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
Hiperglikemia	22 (5,0%)	0 (0,0%)	44,29 (2,69; 727,75) p = 0,0080	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 20 (15; 35) p < 0,0001
Neutropenia	21 (4,8%)	130 (30,0%)	0,16 (0,10; 0,25) p < 0,0001	-0,25 (-0,30; -0,20) NNT = 4 (4; 5) p < 0,0001
Zmniejszona liczba neutrofilów	11 (2,5%)	39 (9,0%)	0,28 (0,14; 0,53) p = 0,0001	-0,07 (-0,10; -0,03) NNT = 16 (11; 30) p < 0,0001
Małopłytkowość	2 (0,5%)	84 (19,4%)	0,02 (0,01; 0,09) p < 0,0001	-0,19 (-0,23; -0,15) NNT = 6 (5; 7) p < 0,0001
Zmniejszona liczba płytek	0 (0,0%)	28 (6,5%)	0,02 (0,00; 0,28) p = 0,0044	-0,06 (-0,09; -0,04) NNT = 16 (12; 25) p < 0,0001

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Ogółem TRAEs, bez względu na stopień nasilenia, występowały ze zbliżoną częstością w grupach EV+P i CTH (97,0% vs 95,6%). W grupie EV+P najczęściej obserwowanymi TRAEs były obwodowa neuropatia czuciowa (50,0%), świąd (39,8%) i łysienie (33,2%). W związku ze standardową CTH najczęściej występowały niedokrwistość (56,6%), neutropenia (41,6%) i nudności (38,8%). U pacjentów leczonych EV+P istotnie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano związaną z leczeniem obwodową neuropatię czuciową (50,0% vs 9,9%; RR = 5,03 [95% CI: 3,73; 6,79], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]), świąd (39,8% vs 4,8%; RR = 8,20 [95% CI: 5,32; 12,64], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), łysienie (33,2% vs 7,9%; RR = 4,23 [95% CI: 2,98; 5,99], NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), wysypkę plamisto-grudkową (32,7% vs 3,2%; RR = 10,12 [95% CI: 5,94; 17,24], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), biegunkę (27,5% vs 11,1%; RR = 2,48 [95% CI: 1,83; 3,37]; NNH = 7 [95% CI: 5; 9]) i hiperglikemię (10,9% vs 0,7%; RR = 15,75 [95% CI: 4,94; 50,17], NNH = 10 [95% CI: 8; 14]). Z kolei ryzyko następujących TRAEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EV+P w porównaniu z CTH: zmęczenie (29,3% vs 36,0%; RR = 0,81 [95% CI: 0,67; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 200]), nudności (20,2% vs 38,8%; RR = 0,52 [95% CI: 0,42; 0,65], NNT = 6 [95% CI: 5; 8]), niedokrwistość (13,9% vs 56,6%; RR = 0,25 [95% CI: 0,19; 0,31], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]), neutropenia (9,1% vs

41,6%; RR = 0,22 [95% CI: 0,16; 0,30], NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), zmniejszona liczba neutrofilów (3,6% vs 12,5%; RR = 0,29 [95% CI: 0,17; 0,50], NNT = 12 [95% CI: 9; 19]), małopłytkowość (3,4% vs 34,2%; RR = 0,10 [95% CI: 0,06; 0,17]; NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), zmniejszona liczba płytek (0,7% vs 14,5%; RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,15]; NNT = 8 [95% CI: 6; 10]).

Ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia ogółem było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (55,9% vs 69,5%; RR = 0,80 [95% CI: 0,72; 0,89], NNT = 8 [95% CI: 6; 14]). W grupie EV+P najczęściej obserwowanymi, poważnymi TRAEs były wysypka plamisto-grudkowa (7,7%), hiperglikemia (5,0%) i neutropenia (4,8%); w grupie CTH najczęściej zgłaszano niedokrwistość (31,4%), neutropenię (30,0%) i małopłytkowość (19,4%). U pacjentów leczonych EV+P istotnie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano związaną z leczeniem, poważną obwodową neuropatię czuciową (3,6% vs 0,0%; RR = 32,48 [95% CI: 1,95; 539,63], NNH = 28 [95% CI: 19; 55]), wysypkę plamisto-grudkową (7,7% vs 0,0%; RR = 67,90 [95% CI: 4,18; 1104,09], NNH = 13 [95% CI: 10; 20]), Biegunkę (3,6% vs 0,7%; RR = 5,25 [95% CI: 1,54; 17,88], NNH = 34 [95% CI: 21; 98]) oraz hiperglikemię (5,0% vs 0,0%; RR = 44,29 [95% CI: 2,69; 727,75], NNH = 20 [95% CI: 15; 35]). Istotnie rzadziej u chorych leczonych EV+P niż w grupie CTH stwierdzano natomiast poważną, związaną z leczeniem niedokrwistość (3,4% vs 31,4%; RR = 0,11 [95% CI: 0,06; 0,18], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]), neutropenię (4,8% vs 30,0%; RR = 0,16 [95% CI: 0,10; 0,25], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]), zmniejszoną liczbę neutrofilów (2,5% vs 9,0%; RR = 0,28 [95% CI: 0,14; 0,53], NNT = 16 [95% CI: 11; 30]), małopłytkowość (0,5% vs 19,4%; RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,09], NNT = 6 [95% CI: 5; 7]) oraz zmniejszoną liczbę płytek (0,0% vs 6,5%; RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,28], NNT = 16 [95% CI: 12; 25]).

W tabeli poniżej przedstawiono ponadto wyniki oceny częstości TREAs w co najmniej 3 stopniu nasilenia wykonanej w okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana), pochodzące z doniesienia konferencyjnego *Powles 2025*.

Tabela 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja SAF; analiza w wydłużonym okresie obserwacji; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (*Powles 2025*).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	252/440 (57,3%)	301/433 (69,5%)	0,82 (0,74; 0,91) p = 0,0002	-0,12 (-0,19; -0,06) NNH = 9 (6; 17) p = 0,0002

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Podobnie jak w analizie głównej, w wydłużonym okresie obserwacji (mediana ok. 2,5 roku) ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia ogółem było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (57,3% vs 69,5%; RR = 0,82 [95% CI: 0,74; 0,91], NNT

= 9 [95% CI: 6; 17]). Informację o występowaniu TRAEs w co najmniej 3 stopniu nasilenia podano także dla podgrupy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie. We wspomnianej podgrupie oceniane zdarzenia zaobserwowano u, odpowiednio, 61,7% i 71,9% pacjentów w grupach EV+P i CTH (nie oszacowano parametrów EBM w analizie własnej z uwagi na brak liczebności ramion w podgrupie z CR w populacji SAF).

Dodatkowo, w doniesieniu konferencyjnym *Powles 2025* dostępne były dane dotyczące TRAEs, które występowały najczęściej u chorych w grupie EV+P w analizie przeprowadzonej po kolejnym roku trwania badania (w okresie obserwacji o medianie ok. 2,5 roku). Podane częstości zestawiono z częstościami raportowanymi w analizie głównej; nie podano natomiast wyników dla grupy kontrolnej (CTH). Dostępne dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u $\geq 20\%$ chorych u pacjentów w grupie EV+P – populacja SAF; zestawienie częstości w grupie EV+P w dostępnych okresach obserwacji; badanie *EV-302 (Powles 2025)*.

Punkt końcowy	Analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.)			Analiza w okresie obserwacji wydłużonym o 12 miesięcy (data odcięcia: 08.08.2024 r.)		
	Mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.			Mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.		
	Ogółem	Stopień 1-2	Stopień ≥ 3	Ogółem	Stopień 1-2	Stopień ≥ 3
TRAE ogółem	427* (97,0%)	181* (41,1%)	246* (55,9%)	428* (97,3%)	176* (40,0%)	252* (57,3%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	220* (50,0%)	204* (46,4%)	16* (3,6%)	228* (51,8%)	210* (47,7%)	18* (4,1%)
Świąd	175* (39,8%)	170* (38,7%)	5* (1,1%)	179* (40,7%)	173* (39,3%)	6* (1,4%)
Łysienie	146* (33,2%)	144* (32,7%)	2* (0,5%)	179* (40,7%)	173* (39,3%)	6* (1,4%)
Wysypka plamisto-grudkowa	144* (32,7%)	110* (25,0%)	34* (7,7%)	144* (32,7%)	110* (25,0%)	34* (7,7%)
Zmęczenie	129* (29,3%)	116* (26,3%)	13* (3,0%)	131* (29,8%)	117* (26,6%)	14* (3,2%)
Biegunka	121* (27,5%)	105* (23,9%)	16* (3,6%)	123* (28,0%)	106* (24,1%)	17* (3,9%)
Osłabiony apetyt	118* (26,8%)	113* (25,7%)	5* (1,1%)	119* (27,0%)	114* (25,9%)	5* (1,1%)
Nudności	89* (20,2%)	84* (19,1%)	5* (1,1%)	93* (21,1%)	88* (20,0%)	5* (1,1%)

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

W okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil najczęściej występujących TRAEs pozostał spójny z zaobserwowanym w ramach analizy głównej, w zakresie częstości występowania, jak i stopnia nasilenia poszczególnych zdarzeń. Jak podają autorzy badania, w wydłużonej obserwacji nie wystąpiły nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa terapii EV+P (*Powles 2025*).

5.5.2.2 Ciężkie TRAEs

Zgodnie z oceną EMA (przeprowadzoną na podstawie danych z analizy głównej), w grupie EV+P badania *EV-302* nie stwierdzono żadnych ciężkich TRAEs (SAEs związanych z leczeniem) występujących u $\geq 3\%$

pacjentów (według MedDRA PT). W grupie poddawanej CTH ciężkimi TRAEs obserwowanymi u $\geq 3\%$ pacjentów (według MedDRA PT) były niedokrwistość (3,7%) i małopłytkowość (3,0%). Nie odnotowano żadnych ciężkich TRAEs, które występowałyby o $>5\%$ częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (EPAR Keytruda 2024).

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Powles 2025* zamieszczono dane dotyczące częstości zgonów uznanych za związane z leczeniem, pochodzące z analizy przeprowadzonej w wydłużonym okresie obserwacji (mediana ok. 2,5 roku). Dostępne dane liczbowe zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Zgony związane z leczeniem – populacja SAF; analiza w wydłużonym okresie obserwacji; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (Powles 2025).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zgon związany z leczeniem	5/440 (1,1%)	4/433 (0,9%)	1,23 (0,33; 4,55) p = 0,7563	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7557

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

W okresie obserwacji o medianie ok. 2,5 roku w badaniu EV-302 odnotowano odpowiednio 5 (1,1%) i 4 (0,9%) zgony związane z leczeniem, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Informację o zgonach związanych z leczeniem podano także dla podgrupy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną całkowitą odpowiedź na leczenie; we wspomnianej podgrupie nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem w ramieniu EV+P ani CTH.

5.5.2.3 TRAEs prowadzące do przerwania leczenia

W publikacji z badania EV-302 (Powles 2024a) oraz dokumentacji rejestracyjnej (EPAR Keytruda 2024) podano szczegółowe informacje dotyczące liczb i odsetków pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do całkowitego przerwania leczenia. Podano terminy MedDRA SOC i PT, w przypadku których zdarzenia wystąpiły u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup oraz najczęstsze PT w ramach raportowanych SOC. Pochodzące z publikacji liczby i odsetki pacjentów oraz wyniki porównania grup w analizie własnej zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do przerwania leczenia, obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (Powles 2024a, EPAR Keytruda 2024).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	154 (35,0%)	80 (18,5%)	1,89 (1,50; 2,40) p < 0,0001	0,17 (0,11; 0,22) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs zgłoszone u ≥1% pacjentów (wg MedDRA SOC) w grupie EV+P lub obu grupach				
Zaburzenia żołądka i jelit	7/440 (1,6%)	4/433 (0,9%)	1,72 (0,51; 5,84) p = 0,3830	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3757
• Biegunka	4/440 (0,9%)	1/433 (0,2%)	3,94 (0,44; 35,08) p = 0,2195	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1818
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8/440 (1,8%)	6/433 (1,4%)	1,31 (0,46; 3,75) p = 0,6122	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6106
• Astenia	4/440 (0,9%)	0/433 (0,0%)	8,86 (0,48; 164,02) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0721
Zaburzenia układu nerwowego	66/440 (15,0%)	1/433 (0,2%)	64,95 (9,06; 465,87) p < 0,0001	0,15 (0,11; 0,18) NNH = 7 (6; 9) p < 0,0001
• Obwodowa neuropatia czuciowa	47 (10,7%)	1 (0,2%)	46,25 (6,41; 333,74) p = 0,0001	0,10 (0,08; 0,13) NNH = 10 (8; 14) p < 0,0001
• Obwodowa neuropatia ruchowa	3/440 (0,7%)	0/433 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,97) p = 0,2013	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1321
• Parestezje	6 (1,4%)	0 (0,0%)	12,79 (0,72; 226,41) p = 0,0821	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 515) p = 0,0223
• Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa	4/440 (0,9%)	0/433 (0,0%)	8,86 (0,48; 164,02) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0721
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	20/440 (4,5%)	0/433 (0,0%)	40,35 (2,45; 665,04) p = 0,0097	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 22 (16; 40) p < 0,0001
• Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	9 (2,0%)	0 (0,0%)	18,70 (1,09; 320,27) p = 0,0433	0,02 (0,01; 0,03) NNH = 49 (30; 154) p = 0,0040
• Choroba płuc o podłożu immunologicznym	6 (1,4%)	0 (0,0%)	12,79 (0,72; 226,41) p = 0,0821	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 74 (40; 515) p = 0,0223
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	30/440 (6,8%)	1/433 (0,2%)	29,52 (4,04; 215,53) p = 0,0008	0,07 (0,04; 0,09) NNH = 16 (12; 24) p < 0,0001
• Wysypka plamisto-grudkowa	7 (1,6%)	0 (0,0%)	14,76 (0,85; 257,67) p = 0,0650	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 63 (36; 292) p = 0,0125
AEs zgłoszone u ≥1% pacjentów wyłącznie w grupie CTH [^]				
Ostre uszkodzenie nerek	4 (0,9%)	8 (1,8%)	0,49 (0,15; 1,62) p = 0,2439	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,2346
Zmęczenie	2 (0,5%)	5 (1,2%)	0,39 (0,08; 2,02) p = 0,2636	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,2474
Niedokrwistość	1 (0,2%)	12 (2,8%)	0,08 (0,01; 0,63) p = 0,0160	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT = 40 (25; 107) p = 0,0019

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Małopłytkowość	1 (0,2%)	6 (1,4%)	0,16 (0,02; 1,36) p = 0,0935	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0559
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	0 (0,0%)	7 (1,6%)	0,07 (0,00; 1,15) p = 0,0619	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 62 (35; 285) p = 0,0123
Neutropenia	0 (0,0%)	7 (1,6%)	0,07 (0,00; 1,15) p = 0,0619	-0,02 (-0,03; 0,00) NNT = 62 (35; 285) p = 0,0123

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji;

^ w przypadku zdarzeń, które wystąpiły u $\geq 1\%$ pacjentów wyłącznie w grupie CTH nie podano informacji o częstości AEs wg MedDRA SOC (wyłącznie PT)

Ogółem TRAEs prowadzące do przerwania leczenia, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 35,0% vs 18,5%; RR = 1,89 (95% CI: 1,50; 2,40), NNH = 7 (95% CI: 5; 10).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej do przerwania leczenia prowadziły TRAEs z grup zaburzeń układu nerwowego (15,0%), skóry i tkanki podskórnej (6,8%) oraz układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4,5%). Najczęściej jako TRAE stanowiące przyczynę przerwania leczenia w grupie EV+P zgłaszano obwodową neuropatię czuciową (10,7%), a w grupie CTH – niedokrwistość (2,8%).

Istotnie statystycznie zwiększone ryzyko przerwania leczenia z powodu AE związanego z leczeniem w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, odnotowano w przypadku zaburzeń układu nerwowego (15,0% vs 0,2%; RR = 64,95 [95% CI: 9,06; 465,87], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), obwodowej neuropatii czuciowej (10,7% vs 0,2%; RR = 46,25 [95% CI: 6,41; 333,74], NNH = 10 [95% CI: 8; 14]), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4,5% vs 0,0%; RR = 40,35 [95% CI: 2,45; 665,04], NNH = 22 [95% CI: 16; 40]), zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6,8% vs 0,2%; RR = 29,52 [95% CI: 4,04; 215,53], NNH = 16 [95% CI: 12; 24]).

Istotnie rzadziej w grupie EV+P względem CTH leczenie było przerywane z powodu związanej z leczeniem niedokrwistości (0,2% vs 2,8%; RR = 0,08 [95% CI: 0,01; 0,63], NNT = 40 [95% CI: 25; 107]).

5.5.3 Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs)

5.5.3.1 AESIs zdefiniowane dla enfortumabu wedotyny

W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z publikacji *Powles 2024a* liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV (na podstawie wcześniejszych badań i doświadczenia klinicznego) oraz wyniki porównania grup uzyskane w analizie własnej. Podano AESIs uznane za związane z leczeniem EV.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs), zdefiniowane dla EV – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie *EV-302 (Powles 2024a)*.

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESIs związane z leczeniem, w dowolnym stopniu nasilenia				
Reakcje skórne	294 (66,8%)	60 (13,9%)	4,82 (3,78; 6,15) p < 0,0001	0,53 (0,47; 0,58) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa	278 (63,2%)	53 (12,2%)	5,16 (3,97; 6,71) p < 0,0001	0,51 (0,45; 0,56) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa – zaburzenia czucia	260 (59,1%)	51 (11,8%)	5,02 (3,83; 6,57) p < 0,0001	0,47 (0,42; 0,53) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa – zaburzenia ruchu	44 (10,0%)	5 (1,2%)	8,66 (3,47; 21,63) p < 0,0001	0,09 (0,06; 0,12) NNH = 12 (9; 18) p < 0,0001
Zaburzenia oka	94 (21,4%)	12 (2,8%)	7,71 (4,29; 13,85) p < 0,0001	0,19 (0,14; 0,23) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001
Suchość oka	82 (18,6%)	8 (1,8%)	10,09 (4,94; 20,59) p < 0,0001	0,17 (0,13; 0,21) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001
Hiperglikemia	57 (13,0%)	3 (0,7%)	18,70 (5,90; 59,25) p < 0,0001	0,12 (0,09; 0,15) NNH = 9 (7; 12) p < 0,0001
Reakcje związane z wlewem	9 (2,0%)	9 (2,1%)	0,98 (0,39; 2,46) p = 0,9726	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9726
AESIs związane z leczeniem, poważne (stopień 3–5)				
Reakcje skórne	68 (15,5%)	1 (0,2%)	66,92 (9,33; 479,78) p < 0,0001	0,15 (0,12; 0,19) NNH = 7 (6; 9) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa	30 (6,8%)	0 (0,0%)	60,03 (3,68; 978,64) p = 0,0040	0,07 (0,04; 0,09) NNH = 15 (11; 23) p < 0,0001

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Neuropatia obwodowa – zaburzenia czucia	19 (4,3%)	0 (0,0%)	38,38 (2,32; 633,68) p = 0,0108	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 24 (16; 43) p < 0,0001
Neuropatia obwodowa – zaburzenia ruchu	12 (2,7%)	0 (0,0%)	24,60 (1,46; 414,25) p = 0,0262	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 37 (24; 88) p = 0,0007
Zaburzenia oka	0	0	NE	NE
Suchość oka	0	0	NE	NE
Hiperglikemia	27 (6,1%)	0 (0,0%)	54,13 (3,31; 884,55) p = 0,0051	0,06 (0,04; 0,08) NNH = 17 (12; 26) p < 0,0001
Reakcje związane z wlewem	0	0	NE	NE

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Spośród AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV w dowolnym stopniu nasilenia najczęściej w grupie EV+P odnotowywano reakcje skórne (66,8%), neuropatię obwodową (63,2%) oraz obwodową neuropatię czuciową (59,1%). Większość AESIs o znanym związku z EV wystąpiło istotnie statystycznie częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: reakcje skórne (66,8% vs 13,9%; RR = 4,82 [95% CI: 3,78; 6,15], NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), neuropatia obwodowa (63,2% vs 12,2%; RR = 5,16 [95% CI: 3,97; 6,71], NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), obwodowa neuropatia czuciowa (59,1% vs 11,8%; RR = 5,02 [95% CI: 3,83; 6,57], NNH = 3 [95% CI: 2; 3]), obwodowa neuropatia ruchowa (10,0% vs 1,2%; RR = 8,66 [95% CI: 3,47; 21,63], NNH = 12 [95% CI: 9; 18]), zaburzenia oka (21,4% vs 2,8%; RR = 7,71 [95% CI: 4,29; 13,85], NNH = 6 [95% CI: 5; 7]), suchość oka (18,6% vs 1,8%; RR = 10,09 [95% CI: 4,94; 20,59], NNH = 6 [95% CI: 5; 8]) i hiperglikemia (13,0% vs 0,7%; RR = 18,70 [95% CI: 5,90; 59,25], NNH = 9 [95% CI: 7; 12]). Zbliżona w obu grupach była natomiast częstość reakcji związanych z wlewem.

Spośród AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV obserwowanych w 3–5 stopniu nasilenia najczęściej w grupie EV+P odnotowywano reakcje skórne (15,5%), neuropatię obwodową 30 (6,8%) i hiperglikemię (6,1%). Większość poważnych AESIs o znanym związku z EV występowało istotnie statystycznie częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: reakcje skórne (15,5% vs 0,2%; RR = 66,92 [95% CI: 9,33; 479,78], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), neuropatia obwodowa (6,8% vs 0,0%; RR = 60,03 [95% CI: 3,68; 978,64], NNH = 15 [95% CI: 11; 23]), obwodowa neuropatia czuciowa (4,3% vs 0,0%; RR = 38,38 [95% CI: 2,32; 633,68], NNH = 24 [95% CI: 16; 43]), obwodowa neuropatia ruchowa (2,7% vs 0,0%; RR = 24,60 [95% CI: 1,46; 414,25], NNH = 37 [95% CI: 24; 88]), hiperglikemia (6,1% vs 0,0%; RR = 54,13 [95% CI: 3,31; 884,55], NNH = 17 [95% CI: 12; 26]). W żadnej z grup badania nie odnotowano wystąpienia w 3–5 stopniu nasilenia związanych z leczeniem EV zaburzeń oka, suchości oka ani reakcji związanych z wlewem.

Jak podają autorzy publikacji *Powles 2024a*, większość z odnotowanych AESIs było możliwych do opanowania poprzez modyfikację dawkowania.

Ponadto, jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil AESIs związanych z leczeniem EV pozostał spójny z wynikami analizy głównej (doniesienie konferencyjne *Powles 2025*).

5.5.3.2 AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu

W tabeli poniżej przedstawiono pochodzące z publikacji *Powles 2024a* liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły AESIs o znanym związku ze stosowaniem pembrolizumabu (na podstawie wcześniejszych badań i doświadczenia klinicznego) oraz wyniki porównania grup uzyskane w analizie własnej. W publikacji raportowano AESIs, które wystąpiły w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*), bez względu na ocenę związku z leczeniem.

Tabela 61. Zdarzenia niepożądane odnotowane w okresie leczenia, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs), zdefiniowane dla pembrolizumabu – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (*Powles 2024a*).

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AESIs w dowolnym stopniu nasilenia				
Poważne (ang. <i>severe</i>) reakcje skórne	75/440 (17,1%)	2/433 (0,5%)	36,90 (9,12; 149,35) p < 0,0001	0,17 (0,13; 0,20) NNH = 7 (5; 8) p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	47/440 (10,7%)	3/433 (0,7%)	15,42 (4,84; 49,16) p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,13) NNH = 11 (8; 15) p < 0,0001
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	42/440 (9,5%)	1/433 (0,2%)	41,33 (5,71; 298,97) p = 0,0002	0,09 (0,07; 0,12) NNH = 11 (9; 16) p < 0,0001
Nadczynność tarczycy	20/440 (4,5%)	2/433 (0,5%)	9,84 (2,31; 41,85) p = 0,0020	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (17; 50) p < 0,0001
Zapalenie wątroby	14/440 (3,2%)	2/433 (0,5%)	6,89 (1,57; 30,13) p = 0,0104	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 37 (23; 105) p = 0,0025
Zapalenie jelita grubego	12/440 (2,7%)	0/433 (0,0%)	24,60 (1,46; 414,25) p = 0,0262	0,03 (0,01; 0,04) NNH = 37 (24; 88) p = 0,0007
Zapalenie żołądka	9/440 (2,0%)	3/433 (0,7%)	2,95 (0,80; 10,83) p = 0,1026	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0844
Niewydolność nadnerczy	7/440 (1,6%)	0/433 (0,0%)	14,76 (0,85; 257,67) p = 0,0650	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 63 (36; 292) p = 0,0125

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Reakcje związane z wlewem	6/440 (1,4%)	6/433 (1,4%)	0,98 (0,32; 3,03) p = 0,9777	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9777
Zapalenie trzustki	5/440 (1,1%)	1/433 (0,2%)	4,92 (0,58; 41,94) p = 0,1450	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1031
Zapalenie mięśni	4/440 (0,9%)	2/433 (0,5%)	1,97 (0,36; 10,69) p = 0,4329	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4225
Zapalenie nerek	4/440 (0,9%)	0/433 (0,0%)	8,86 (0,48; 164,02) p = 0,1430	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0721
Zapalenie mięśnia sercowego	3/440 (0,7%)	0/433 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,97) p = 0,2013	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1321
Zapalenie przysadki	3/440 (0,7%)	0/433 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,97) p = 0,2013	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1321
Zapalenie tarczycy	3/440 (0,7%)	0/433 (0,0%)	6,89 (0,36; 132,97) p = 0,2013	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1321
Zapalenie stawów	2/440 (0,5%)	0/433 (0,0%)	4,92 (0,24; 102,20) p = 0,3032	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2473
Zapalenie nerwu wzrokowego	2/440 (0,5%)	0/433 (0,0%)	4,92 (0,24; 102,20) p = 0,3032	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2473
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie mózgu	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Sarkoidoza	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Cukrzyca typu 1	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie błony naczyniowej	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
AESIs poważne (stopień 3–5)				
Poważne (ang. <i>severe</i>) reakcje skórne	52/440 (11,8%)	0/433 (0,0%)	103,33 (6,40; 1668,67) p = 0,0011	0,12 (0,09; 0,15) NNH = 9 (7; 12) p < 0,0001
Niedoczynność tarczycy	2/440 (0,5%)	0/433 (0,0%)	4,92 (0,24; 102,20) p = 0,3032	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2473
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	16/440 (3,6%)	1/433 (0,2%)	15,75 (2,10; 118,21) p = 0,0074	0,03 (0,02; 0,05) NNH = 30 (20; 63) p = 0,0002
Nadczynność tarczycy	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie wątroby	8/440 (1,8%)	0/433 (0,0%)	16,73 (0,97; 288,96) p = 0,0526	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 55 (32; 202) p = 0,0070
Zapalenie jelita grubego	7/440 (1,6%)	0/433 (0,0%)	14,76 (0,85; 257,67) p = 0,0650	0,02 (0,00; 0,03) NNH = 63 (36; 292) p = 0,0125

Punkt końcowy	EV+P (N = 440) n (%)	CTH (N = 433) n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie żołądka	0	0	NE	NE
Niewydolność nadnerczy	2/440 (0,5%)	0/433 (0,0%)	4,92 (0,24; 102,20) p = 0,3032	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,2473
Reakcje związane z wlewem	0/440 (0,0%)	1/433 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,03) p = 0,4945	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4761
Zapalenie trzustki	4/440 (0,9%)	1/433 (0,2%)	3,94 (0,44; 35,08) p = 0,2195	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1818
Zapalenie mięśni	1/440 (0,2%)	2/433 (0,5%)	0,49 (0,04; 5,41) p = 0,5620	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5547
Zapalenie nerek	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie mięśnia sercowego	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie przysadki	0	0	NE	NE
Zapalenie tarczycy	0	0	NE	NE
Zapalenie stawów	0	0	NE	NE
Zapalenie nerwu wzrokowego	0	0	NE	NE
Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie mózgu	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Sarkoidoza	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Cukrzyca typu 1	1/440 (0,2%)	0/433 (0,0%)	2,95 (0,12; 72,27) p = 0,5070	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4797
Zapalenie błony naczyniowej	0	0	NE	NE

* obliczono na podstawie danych zawartych w publikacji

Najczęściej występujące AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu były jednocześnie istotnie statystycznie częściej obserwowane w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH – były to: poważne reakcje skórne (17,1% vs 0,5%; RR = 36,90 [95% CI: 9,12; 149,35], NNH = 7 [95% CI: 5; 8]), niedoczynność tarczycy (10,7% vs 0,7%, RR = 15,42 [95% CI: 4,84; 49,16], NNH = 11 [95% CI: 8; 15]), zapalenie płuc (9,5% vs 0,2%; RR = 41,33 [95% CI: 5,71; 298,97], NNH = 11 [95% CI: 9; 16]), nadczynność tarczycy (4,5% vs 0,5%; RR = 9,84 [95% CI: 2,31; 41,85], NNH = 25 [95% CI: 17; 50]), zapalenie wątroby (3,2% vs 0,5%; RR = 6,89 [95% CI: 1,57; 30,13], NNH = 37 [95% CI: 23; 105]) i zapalenie jelita grubego (2,7% vs 0,0%; RR = 24,60 [95% CI: 1,46; 414,25], NNH = 37 [95% CI: 24; 88]).

Także najczęściej występujące AESIs w stopniu 3–5 predefiniowane dla pembrolizumabu były jednocześnie istotnie statystycznie częściej obserwowane w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH – były to:

poważne reakcje skórne (11,8% vs 0,0%; RR = 103,33 [95% CI: 6,40; 1668,67], NNH = 9 [95% CI: 7; 12]) i zapalenie płuc (3,6% vs 0,2%; RR = 15,75 [95% CI: 2,10; 118,21], NNH = 30 [95% CI: 20; 63]).

Jak podają autorzy publikacji *Powles 2024a*, większość z odnotowanych AESIs było możliwych do opamięnowania poprzez modyfikację dawkowania.

Ponadto, jak podają autorzy badania, w okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil AESIs zdefiniowanych dla pembrolizumabu pozostał spójny z wynikami analizy głównej (doniesienie konferencyjne *Powles 2025*).

5.5.4 Bezpieczeństwo w podgrupach pacjentów kwalifikujących lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną

W doniesieniach konferencyjnych *Bedke 2024* i *Van Der Heijden 2024* dostępne były odrębne analizy bezpieczeństwa przeprowadzone w podgrupach pacjentów spełniających wyjściowo kryteria kwalifikacji do leczenia cisplatyną oraz nie spełniających tych kryteriów. Dostępne dane liczbowe ze wspomnianych analiz były niepełne, w związku z czym niemożliwe było oszacowanie parametrów EBM z 95% CI dla AEs ocenionych we wspomnianych podgrupach.

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się lub nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną; badanie *EV-302* (*Bedke 2024*, *Van Der Heijden 2024d*).

Punkt końcowy	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną				Pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia cisplatyną			
	EV+P (N = bd.) n (%)	CTH (N = 220) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	EV+P (N = bd.) n (%)	CTH (N = 205) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia	bd. (53,9%)	138* (62,7%)	0,86 (NE)	-0,09 (NE)	bd. (58,4%)	158* (77,1%)	0,76 (NE)	-0,19 (NE)
AEs będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs) najczęściej raportowane w ≥ 3 stopniu nasilenia								
AESIs zdefiniowane dla EV, uznane za związane z leczeniem EV								
Reakcje skórne	bd. (14,8%)	bd.	NE	NE	bd. (16,2%)	bd.	NE	NE
Hiperglikemia	bd. (7,8%)	0	NE	NE	bd. (4,1%)	0	NE	NE
Neuropatia obwodowa	bd. (5,8%)	0	NE	NE	bd. (8,1%)	0	NE	NE
AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu, bez względu na związek z leczeniem								
Poważne (ang. severe) reakcje skórne	bd. (9,5%)	0	NE	NE	bd. (14,7%)	0	NE	NE

Punkt końcowy	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną				Pacjenci nie kwalifikujący się do leczenia cisplatyną			
	EV+P (N = bd.) n (%)	CTH (N = 220) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	EV+P (N = bd.) n (%)	CTH (N = 205) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	bd. (4,9%)	bd.	NE	NE	bd. (2,0%)	bd.	NE	NE
Zapalenie jelita grubego	bd. (2,9%)	0	NE	NE	bd.	0	NE	NE
Zapalenie wą- troby	bd.	0	NE	NE	bd. (2,0%)	0	NE	NE

Profil zdarzeń niepożądanych, będących przedmiotem specjalnego monitorowania, predefiniowanych w protokole badania odrębnie dla EV i pembrolizumabu na podstawie wcześniejszych badań i doświadczenia klinicznego, w analizie uwzględniającej wyjściowy status pacjentów pod względem możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną, był generalnie spójny z oceną ryzyka TRAEs i AESIs w ogólnej populacji oceny bezpieczeństwa. W obu podgrupach TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w obu podgrupach występowały nieco częściej u chorych leczonych CTH. W obu podgrupach najczęściej notowanymi AESIs związanymi z leczeniem EV były reakcje skórne, hiperglikemia i neuropatia obwodowa, a najczęściej notowanymi AESIs predefiniowanymi dla pembrolizumabu – poważne reakcje skórne i zapalenie płuc.

5.5.5 Immunogenność

W badaniu EV-302 dokonano oznaczeń przeciwciał przeciwlekowych (ADA, ang. *Anti-Drug Antibodies*) w próbkach surowicy pobranych od pacjentów leczonych EV+P. Ocena immunogenności była predefiniowana protokołem i miała charakter eksploracyjny. Oceny dokonywano w populacji SAF, wśród pacjentów, w przypadku których dostępna była próbka surowicy pobrana wyjściowo (przed rozpoczęciem leczenia EV+P) oraz co najmniej jedna próbka surowicy pobrana po rozpoczęciu leczenia (ang. *post-baseline*). Wyniki zidentyfikowano w EPAR (*EPAR Padcev 2024*). Dostępne dane liczbowe zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Immunogenność EV, obecność przeciwciał przeciwlekowych (ADA) w grupie EV+P – populacja SAF, pacjenci z dostępnymi próbkami; badanie EV-302 (*EPAR Padcev 2024*).

Punkt końcowy – wynik oceny po rozpoczęciu leczenia	EV+P (N = 377), n (%)
Pacjenci z wyjściowo ujemnym wynikiem oznaczenia ADA (N = 358)	
Ujemny	347 (96,9%)
Dodatni	11 (3,1%)
Pacjenci z wyjściowo dodatnim wynikiem oznaczenia ADA (N = 19)	
Ujemny	11 (57,9%)

Punkt końcowy – wynik oceny po rozpoczęciu leczenia	EV+P (N = 377), n (%)
Dodatni	8 (42,1%)
Dodatni, wzmocniony zastosowanym leczeniem	0

Wyjściowo w grupie EV+P nie wykryto obecności ADA u 358/377 ocenianych chorych. Po rozpoczęciu leczenia 96,9% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3,1% odnotowano, po rozpoczęciu leczenia, obecność badanych przeciwciał.

U pozostałych 19/377 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U większości, 57,9%, z nich nie wykryto przeciwciał w próbkach pobieranych po rozpoczęciu leczenia. Badane przeciwciała utrzymywały się w surowicy 42,1% chorych w tej podgrupie. U żadnego z pacjentów dodatnie miano przeciwciał nie było wzmocnione podaniem leku.

6 Badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej, oceniające EV+P (EV-103, kohorty DE/A i K)

6.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie EV-103 to wieloośrodkowe, wielokohortowe badanie kliniczne Ib/II fazy, oceniające bezpieczeństwo i aktywność przeciwnowotworową enfortumabu wedotyny stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Badanie obejmowało następujące części: fazę eskalacji dawki (*dose escalation*), fazę rozszerzenia dawki (*dose expansion*) i fazę z randomizacją. W fazie eskalacji dawki, w kohorcie pacjentów leczonych EV w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej lub drugiej linii leczenia la/mUC, oceniano bezpieczeństwo terapii skojarzonej EV+P (w tym: toksyczności ograniczające dawkę leku), a jednym z głównych założeń prowadzonych analiz było wyznaczenie właściwej dawki EV, rekomendowanej do stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem. Następnie, w fazie rozszerzania dawki prowadzono dalszą ocenę bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających EV (stosowany w dawce wyznaczonej w poprzedniej fazie badania) oraz oceniano ich skuteczność kliniczną. Ta część badania obejmowała wiele odrębnych kohort, oceniających różne schematy leczenia skojarzonego EV, stosowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia la/mUC. W kolejnej części badania oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii skojarzonej EV+P w kohorcie wcześniej nieleczonych pacjentów z la/mUC, których poddawano randomizacji do jednej z grup otrzymujących: enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem vs enfortumab wedotyny w monoterapii.

Do niniejszej analizy klinicznej włączono dwie odrębne kohorty oceniane w ramach badania EV-103, które zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego – kohortę DE/A i kohortę K. Obie wymienione kohorty to eksperymentalne próby kliniczne, bez właściwej grupy kontrolnej, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EV w skojarzeniu z pembrolizumabem w leczeniu chorych na uprzednio nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego.

Kohorta DE/A to próba jednoramienna, w ramach której oceniano leczenie skojarzone EV+P w populacji wcześniej nieleczonych chorych na la/mUC, niekwalifikujących się do otrzymania terapii opartej na cisplatynie. Podstawowym celem analizy była ocena bezpieczeństwa leczenia EV+P, a w ramach analiz drugorzędowych oceniano także skuteczność kliniczną stosowanej terapii (analiza odpowiedzi na leczenie i przeżycia). Analizowana kohorta stanowi połączoną grupę chorych leczonych EV+P, obejmującą pacjentów zakwalifikowanych do kohorty A (część fazy rozszerzania dawki) oraz wybranych pacjentów z kohorty ocenianej w ramach fazy eskalacji dawki (DE, *dose escalation*). Do kohorty A włączano

wcześniej nieleczonych chorych na la/mUC, którzy, według badacza, nie kwalifikowali się do terapii opartej na cisplatynie, z uwzględnieniem następujących kryteriów wyłączenia: stan sprawności wg ECOG równy 2, CrCl (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch lub dysfunkcja słuchu, wiek i/lub nadwrażliwość na cisplatynę. W kohorcie DE uwzględniano pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na cisplatynie, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia la/mUC oraz chorych, u których wystąpiła progresja podczas lub po zakończeniu stosowania schematu leczenia opartego na związkach platyny. Jednak, spośród tych chorych do kohorty DE/A wybierano wyłącznie pacjentów spełniających kryteria włączenia odpowiednie dla kohorty A, tj. wcześniej nieleczonych chorych na la/mUC, niekwalifikujących się do terapii opartej na cisplatynie.

Kohorta K to próba z randomizacją, w ramach której oceniano populację wcześniej nieleczonych chorych na la/mUC, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie, według badacza, z powodu ≥ 1 z następujących: stan sprawności wg ECOG równy 2, GFR ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch ≥ 2 stopnia, niewydolność serca III klasy NYHA. Włączanych pacjentów poddawano randomizacji w stosunku 1:1 do grup leczonych: EV w skojarzeniu z pembrolizumabem vs EV w monoterapii, w procesie randomizacji uwzględniano następujące czynniki stratyfikacji: stan sprawności wg ECOG (0 vs 1-2) oraz obecność przerzutów do wątroby (obecne vs brak). W ramach prowadzonych analiz, autorzy oceniali skuteczność kliniczną (odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby) i bezpieczeństwo EV+P oraz EV, odrębnie dla każdej leczonej grupy chorych. Nie zaplanowano przeprowadzenia formalnych porównań statystycznych pomiędzy ocenianymi grupami. Grupa chorych leczonych EV w monoterapii została uwzględniona w analizie, aby lepiej zrozumieć skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo enfortumabu wedotyny w ocenianej populacji i przeanalizować jego wkład w efekty leczenia EV+P. Należy zaznaczyć, że EV w monoterapii nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie klinicznej. W związku z tym nie ekstrahowano danych dla tej grupy chorych i na potrzeby analizy własnej grupę pacjentów leczonych EV+P w kohorcie K traktowano jako próbę bez właściwej grupy kontrolnej.

Zarówno kohorta DE/A, jak i kohorta K to próby wieloośrodkowe, przeprowadzone odpowiednio w USA (18 ośrodków) oraz w Ameryce Północnej i Europie (nie podano dokładnej liczby ośrodków uczestniczących). Na potrzeby niniejszej analizy klinicznej obie kohorty traktowano jako otwarte, eksperymentalne próby kliniczne, bez właściwych grup kontrolnych – podtyp II D w klasyfikacji AOTMiT (*AOTMiT 2016*). Zarówno kohorta DE/A, jak i kohorta K to próby kliniczne dobrej jakości, ocenione na 7/8 punktów w skali NICE, służącej do oceny badań jednoramiennych. W obu przypadkach jeden punkt odjęto za brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny.

Informacje dotyczące metodyki kohort DE/A i K badania *EV-103* przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 64. Charakterystyka metodyki dla kohort DE/A i K badania EV-103; EV+P (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a).

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT	Ocena jakości	Okres obserwacji	Moc statystyczna	Liczebność	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Kohorta DE/A, EV+P badania EV-103 NCT03288545	II D	NICE: 7/8 ²	Mediana: 62,1 mies. (zakres: 0,66-69,55) ⁴ , DCO 20.11.2023	Zakładana: 80% ⁶	45 ⁸	Zgodnie z otrzymanym leczeniem	Wieloośrodkowe (18 ośrodków w USA)	Astellas Pharma, Seagen Inc., Merck Sharp & Dohme LLC
Kohorta K, EV+P badania EV-103 NCT03288545	II D ¹	NICE 7/8 ³	Mediana 17,6 mies. (95% CI: 16,03; 20,37) ⁵ , DCO 16.09.2022	Nie podano ⁷	76 ⁹	Zgodnie z otrzymanym leczeniem	Wieloośrodkowe (w Ameryce Płn. i Europie) ¹⁰	Astellas Pharma, Seagen Inc., Merck Sharp & Dohme LLC

- 1 na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dla grupy leczonej EV+P, traktując kohortę K ją jako próbę bez właściwej grupy kontrolnej.
- 2 ocena jakości: NICE 7/8 (1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+; punktu nie przyznano ze względu na brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)
- 3 na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dla grupy leczonej EV+P, traktując ją jako próbę bez właściwej grupy kontrolnej, w związku z czym w ocenie jakości badania wykorzystano skalę NICE, właściwą dla badań jednoramiennych; ocena jakości: 7/8 pkt. w skali NICE (1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+; punktu nie przyznano ze względu na brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny);
- 4 najdłuższy dostępny okres obserwacji, dane zaczerpnięte z doniesienia konferencyjnego Rosenberg 2024a z posterem Rosenberg 2024b; w analizie uwzględniono także dane dla dwóch krótszych okresów obserwacji: mediana 24,9 miesiąca, DCO 13.10.2020 (Hoimes 2023, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b) oraz mediana 47 miesięcy, DCO 16.09.2022 (Gupta 2023);
- 5 najdłuższy dostępny okres obserwacji, dane zaczerpnięte z doniesienia konferencyjnego Friedlander 2023a z prezentacją Friedlander 2023b; w analizie uwzględniono także dane dla krótszego okresu obserwacji: mediana 14,8 mies. (95% CI: 12,9; 17,3); DCO 10.06.2022 (O'Donnell 2023a, Milowsky 2024);
- 6 wymaganą wielkość próby wyznaczano, wykorzystując metodę: Simon's two-stage minimax design. Jako hipotezę zerową przyjęto odsetek odpowiedzi na leczenie $\leq 35\%$, a jako hipotezę alternatywną – odsetek odpowiedzi na leczenie $\geq 55\%$. Oszacowano, że włączenie do kohorty A 39 pacjentów powinno zapewnić 80% moc statystyczną w testowaniu wymienionych hipotez ($\alpha=0,05$, test jednostronny).
- 7 w oszacowaniach wymaganej wielkości próby nie uwzględniono oceny mocy statystycznej, wymaganej do testowania formalnych hipotez (nie zaplanowano porównania pomiędzy grupami za pomocą odpowiednich metod statystycznych). Wymaganą wielkość próby wyznaczono w oparciu o oszacowane 95% przedziały ufności (CI) dla odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) w każdej z grup.
- 8 liczebność grupy uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa i skuteczności; stanowiąca 100% wszystkich chorych włączonych do badania;
- 9 liczebność grupy uwzględnionej w analizie skuteczności i bezpieczeństwa; stanowiąca 98,7% wszystkich chorych włączonych do badania (76/77);
- 10 w dostępnych źródłach nie podano dokładnej liczby ośrodków uczestniczących w badaniu.

Główne źródło danych dla kohorty DE/A – publikacja Hoimes 2023, prezentuje wyniki analizy przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 24,9 miesiąca (DCO 13.10.2020). W publikacji zamieszczono również najważniejsze informacje dotyczące metodyki badania. Ponadto, w niniejszej analizie wykorzystano dane z doniesienia konferencyjnego Friedlander 2021a, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki analizy przeprowadzonej dla daty odcięcia danych 13.10.2020, niezamieszczone w publikacji głównej oraz dane z dwóch abstraktów konferencyjnych prezentujących wyniki dla dłuższych okresów obserwacji: z abstraktu Gupta 2023 (analiza uaktualniona, około 4-letnia obserwacja, DCO 16.09.2022) oraz z abstraktu Rosenberg 2024a (analiza uaktualniona, około 5-letnia obserwacja, DCO 20.11.2023). Dodatkowo, informacje uzupełniające zaczerpnięto z dokumentów EPAR Keytruda 2024 i EPAR Padcev 2024.

Dla kohorty K, podstawowym źródłem informacji była publikacja O'Donnell 2023a, przedstawiająca wyniki analizy przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 14,8 miesiąca (DCO 10.06.2022) oraz

najważniejsze informacje dotyczące metodyki. W analizie wykorzystano również następujące źródła: publikację *Milowsky 2024* (ocena PROs, dane dla DCO 10.06.2022), doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a* (analiza uaktualniona, okres obserwacji wydłużony o około 3 miesiące, DCO 16.09.2022) oraz dokumenty *EPAR Keytruda 2024* i *EPAR Padcev 2024* (informacje uzupełniające).

Do dwóch publikacji uwzględnionych w niniejszej analizie załączono pełny protokół badania *EV-103* (wspólny dla obu analizowanych kohort, stanowiących części *EV-103*): do publikacji *Hoimes 2023* – wersja 9 protokołu, z dnia 10 maja 2021, a do publikacji *O'Donnell 2023a* – wersja 10, z dnia 30 marca 2022. Dla obu opisywanych kohort, szczegółowe informacje dotyczące metodyki prowadzonych analiz, niezamieszczone w odpowiednich publikacjach głównych, zaczerpnięto z nowszej wersji protokołu *EV-103* (załącznik do publikacji *O'Donnell 2023a*), a jego starsza wersja została wykorzystana celem weryfikacji zmian wprowadzonych w trakcie badania.

Źródła danych dla kohort DE/A i K badania *EV-103*, wykorzystane w niniejszej analizie klinicznej, zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Źródła danych prezentujące dane dla kohort DE/A i K badania *EV-103*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
Kohorta DE/A badania <i>EV-103</i>	<i>Hoimes 2023</i>	Mediana 24,9 mies. DCO 13.10.2020	Publikacja główna; analiza bezpieczeństwa i skuteczności, informacje odnośnie metodyki badania
	<i>Friedlander 2021a</i> , <i>Friedlander 2021b</i> ¹		Dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej
	<i>Gupta 2023</i> ²	Mediana 47 mies., DCO 16.09.2022	Uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, około 4-letnia obserwacja
	<i>Rosenberg 2024a</i> , <i>Rosenberg 2024b</i> ³	Mediana 62,1 mies. (zakres: 0,66-69,55), DCO 20.11.2023	Uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, około 5-letnia obserwacja
	<i>EPAR Keytruda 2024</i>		Informacje uzupełniające, niedostępne w innych źródłach
	<i>EPAR Padcev 2024</i>	-	Informacje uzupełniające, niedostępne w innych źródłach
	<i>O'Donnell 2023a</i>		Pełny protokół badania <i>EV-103</i> (wersja 10, z 30 marca 2022)

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
Kohorta K badania EV-103	<i>O'Donnell 2023a</i>	14,8 mies. (95% CI: 12,9; 17,3); DCO 10.06.2022	Publikacja główna; analiza skuteczności i bezpieczeństwa, informacje odnośnie metodyki badania, jako załącznik do publikacji zamieszczono pełny protokół badania EV-103 (wersja 10, z 30 marca 2022)
	<i>Milowsky 2024</i>		Analiza HRQoL
	<i>EPAR Padcev 2024</i>		Dodatkowe wyniki niezamieszczone w publikacji głównej
	<i>Friedlander 2023a, Friedlander 2023b⁴</i>	17,6 mies. (95% CI: 16,03; 20,37); DCO 16.09.2022	Uaktualniona analiza skuteczności i bezpieczeństwa, okres obserwacji wydłużony o około 3 miesiące
	<i>EPAR Keytruda 2024</i>	-	Informacje uzupełniające, niedostępne w innych źródłach

1 *Friedlander 2021a* to abstrakt konferencyjny, a *Friedlander 2021b* – dołączony do niego poster.

2 abstrakt konferencyjny;

3 *Rosenberg 2024a* to abstrakt konferencyjny, a *Rosenberg 2024b* – dołączony do niego poster;

4 *Friedlander 2023a* to abstrakt konferencyjny, a *Friedlander 2023b* – dołączona do niego prezentacja.

W obu analizowanych kohortach (DE/A i K) ocenianą interwencję stanowiło leczenie skojarzone enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem (EV+P), stosowane w następujących dawkach: dla EV: 1,25 mg/kg i.v. (maksymalna dawka całkowita: 125 mg) w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, dla pembrolizumabu: 200 mg i.v. w 1 dniu każdego cyklu. Stosowana dawka EV została wyznaczona w poprzedniej części badania EV-103 (faza eskalacji dawki), w której testowano bezpieczeństwo różnych schematów dawkowania leku (1 mg/kg z możliwością eskalacji do maksymalnie 1,25 mg/kg, podawane w 1 i 8 dniu 3-tygodniowego cyklu). Należy zaznaczyć, że wszyscy pacjenci uwzględnieni w kohorcie DE/A stosowali EV w rekomendowanej dawce, równej 1,25 mg/kg (spośród chorych włączonych do badania na etapie eskalacji dawki wybierano wyłącznie te osoby, u których od początku zastosowano takie dawkowanie leku). W kohortach DE/A i K leczenie EV+P kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby (dopuszczano pewne wyjątki), nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, ciąży lub zakończenia badania przez sponsora. Maksymalny dopuszczalny czas leczenia pembrolizumabem ustalono na 35 cykli terapii.

Dla kohorty DE/A, pierwszorzędowym punktem końcowym uwzględnionym w analizie była ocena bezpieczeństwa leczenia skojarzonego EV+P stosowanego u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Z kolei, w kohorcie K ocena bezpieczeństwa terapii należała do drugorzędowych punktów końcowych, a podstawowym celem prowadzonych analiz była ocena potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ORR (z ang. *Objective Response Rate*), tj. odsetka pacjentów z potwierdzoną częściową lub całkowitą odpowiedzią, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, w ocenie BICR. W kohorcie K, w ramach prowadzonych analiz zaplanowano również ocenę odsetka potwierdzonej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza, a także analizę czasu trwania odpowiedzi, DoR (z ang.

Duration of Response), odsetka pacjentów osiągających kontrolę choroby, DCR (z ang. *Disease Control Rate*), przeżycia wolnego od progresji choroby, PFS (z ang. *Progression-Free Survival*) i przeżycia całkowitego, OS (z ang. *Overall Survival*). Wszystkie wymienione punkty końcowe uwzględniono także w ocenach prowadzonych dla chorych włączonych do kohorty DE/A (jako drugorzędowe punkty końcowe). Ponadto, w kohorcie K oceniano wpływ terapii EV+P na jakość życia, z perspektywy pacjentów (tzw. punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*). Szczegółowe definicje wymienionych punktów końcowych przedstawiono w dalszej części rozdziału, w części opisującej skuteczność kliniczną leczenia EV+P. Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” (DoR, PFS, OS) analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera, przy wyznaczaniu 95% przedziałów ufności wykorzystano uzupełniającą transformację logarytmiczną. ORR i DCR przedstawiano wraz z 95% przedziałami ufności, konstruowanymi przy wykorzystaniu metody Cloppera-Pearsona.

W obu ocenianych kohortach, zaplanowano przeprowadzenie analiz skuteczności i bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów włączonych do danej kohorty, którzy otrzymali dowolną dawkę enfortumabu wedotyny i/lub pembrolizumabu. Liczebność grup uwzględnionych w analizach wyniosła 45 chorych włączonych do kohorty DE/A oraz 76 pacjentów w kohorcie K.

W kohortach DE/A i K, ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez badaczy na podstawie wyników badania TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, po dożylnym podaniu środka kontrastującego. W wybranych przypadkach (np. w razie przeciwwskazań do podania kontrastu) dopuszczano wykonanie badania TK bez kontrastu lub badania MRI. Rekomendowano wykonywanie tego samego badania obrazowego przez cały czas trwania badania. Zgodnie z planem, kolejne analizy pod kątem wystąpienia odpowiedzi na leczenie prowadzono co 9 tygodni (+/- 7 dni) przez pierwszy rok po otrzymaniu pierwszej dawki leku, a następnie – co 12 tygodni (+/- 7 dni). Po udokumentowaniu odpowiedzi na leczenie, wymagano potwierdzenia jej wystąpienia w kolejnym badaniu, wykonywanym po 4-5 tygodniach, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Dodatkowo, odpowiednie badanie obrazowe wykonywano przy każdym podejrzeniu progresji choroby. W przypadku kohorty K, wymagano również obrazowania mózgu oraz kości podczas skriningu, następnie powtarzano je w razie, gdy wynik badania wyjściowego był pozytywny i/lub w zależności od wskazań klinicznych. Zgodnie z protokołem badania EV-103, raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w okresie od pierwszego dnia badania do czasu wizyty końcowej lub do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, którekolwiek wystąpiło później. Jedynie dla SAEs związanych z leczeniem pembrolizumabem okres zbierania informacji obejmował czas od pierwszego dnia badania do wizyty końcowej lub do 90 dni po ostatniej dawce leku, którekolwiek

było późniejsze, a dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową: do 30 dni po zakończeniu leczenia ocenianego w badaniu.

Spośród 64 pacjentów ocenianych pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do kohorty DE/A, 19 chorych zostało wykluczonych przed rozpoczęciem analiz. W przypadku pacjentów włączonych do kohorty ocenianej w fazie eskalacji dawki (DE) było to spowodowane jednym z następujących: otrzymanie dawki innej niż rekomendowana (n=3), otrzymanie leczenia w drugiej linii (n=2) lub niespełnienie pozostałych kryteriów włączenia/wykluczenia (n=3). Z kolei jako przyczyny niezakwalifikowania chorych do kohorty. A należy wskazać: niespełnienie kryteriów włączenia/wykluczenia (n=9), wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu (n=1) oraz decyzję badacza (n=1). Ostatecznie, w kohorcie DE/A uwzględniono 45 pacjentów, którzy otrzymali leczenie EV w dawce 1,25 mg/kg i.v. (w 1 i 8 dniu cyklu) w skojarzeniu z pembrolizumabem w dawce 200 mg i.v. (w 1 dniu cyklu) w pierwszej linii leczenia Ia/mUC. W ocenianej kohorcie uwzględniono 40 pacjentów zakwalifikowanych do kohorty A oraz 5 chorych z kohorty DE. Wszyscy pacjenci otrzymali zaplanowane leczenie EV+P (45/45, 100%). W najbardziej aktualnej analizie, dla daty odcięcia danych 20 listopada 2023, w obserwacji pozostawało 33,3% pacjentów (n=15), a pozostali chorzy (66,7%, n=30) zakończyli wcześniej udział w badaniu z powodu: utraty z obserwacji (2,2%, n=1), wycofania zgody pacjenta (11,1%, n=5) lub zgonu chorego (53,3%, n=24). Do daty odcięcia danych, wszyscy pacjenci zakończyli stosowanie leczenia, najczęściej z powodu progresji choroby stwierdzonej przez badacza (42,2%, n=19), zdarzeń niepożądanych (33,3%, n=15) lub decyzji pacjenta (20,0%, n=9).

W przypadku kohorty K, do leczenia enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem przypisano 77 chorych, a zaplanowane leczenie otrzymało 98,7% z nich (n=76). W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji, w momencie odcięcia danych 16 września 2022, leczenie kontynuowało 24,7% chorych (n=19). Pozostali pacjenci wcześniej zakończyli stosowane leczenie, najczęściej było to spowodowane progresją choroby (45,5%, n=35) lub zdarzeniem niepożądanym (16,9%, n=13), rzadziej: decyzją pacjenta (5,2%, n=4), decyzją badacza (3,9%, n=3) lub inną przyczyną (2,6%, n=2). Do daty odcięcia danych, udział w badaniu zakończyło 33,8% chorych (n=26), z powodu wycofania zgody pacjenta (2,6%, n=2), zgonu chorego (29,9%, n=23) lub innych (1,3%, n=1).

W obu analizowanych kohortach zaplanowano przeprowadzenie analiz skuteczności i bezpieczeństwa w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali dowolną dawkę EV i/lub pembrolizumabu, liczebność ocenianych grup wyniosła 45 chorych w kohorcie DE/A i 76 pacjentów w kohorcie K.

Dostępne dane dotyczące przepływu pacjentów w kohortach DE/A i K badania EV-103 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Przepływ pacjentów w badaniach; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).

Etap badania	przepływ pacjentów w badaniach				
	kohorta DE/A, EV+P			kohorta K, EV+P	
Źródło danych	Hoimes 2023	Gupta 2023	Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b	O'Donnell 2023a	Friedlander 2023a, Friedlander 2023b
Ramy czasowe	DCO 13.10.2020	DCO 16.09.2022 ¹	DCO 20.11.2023	DCO 10.06.2022	DCO 16.09.2022
Ocena pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji	64 – kohorta DE: 13 pacjentów – kohorta A: 51 pacjentów			bd.	
Wykluczenie	19 – kohorta DE: 8 pacjentów; z następujących przyczyn: otrzymanie dawki innej niż rekomendowana, tj. EV w dawce 1,0 mg/kg w dniach 1 i 8 + pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1 (n=3), otrzymanie leczenia w drugiej linii (n=2), niespełnienie kryteriów włączenia/wykluczenia (n=3) – kohorta A: 11 pacjentów; z następujących przyczyn: niespełnienie kryteriów włączenia/wykluczenia (n=9), wycofanie zgody pacjenta na udział w badaniu (n=1), decyzja badacza (n=1)			bd.	
Przydzielenie do interwencji	45 (100%)			77 (100%)	
Otrzymanie leczenia	45 (100%)			76 (98,7%)	
Zakończenie udziału w badaniu	24 (53,3%)	27 (60,0%)*	30 (66,7%)	23 (29,9%)	26 (33,8%)
- utrata z obserwacji	1 (2,2%)	bd.	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
- wycofanie zgody pacjenta	3 (6,7%)	bd.	5 (11,1%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
- zgon	20 (44,5%)	bd.	24 (53,3%)	20 (26,0%)	23 (29,9%)
- inne	0 (0,0%)	bd.	0 (0,0%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Kontynuacja udziału w badaniu	21 (46,7%)	18 (40,0%*)	15 (33%)	54 (70,1%) ² *	51 (66,2%*)
Zakończenie leczenia	38 (84,4%)*	45 (100%)*	45 (100%)	51 (66,2%)	57 (74,0%)
- progresja choroby	bd.	bd.	19 (42,2%) ³	33 (42,9%)	35 (45,5%)
- AE	bd.	bd.	15 (33,3%)	12 (15,6%)	13 (16,9%)
- decyzja pacjenta	bd.	bd.	9 (20,0%) ⁴	4 (5,2%)	4 (5,2%)
- decyzja badacza	bd.	bd.	1 (2,2%) ⁵	1 (1,3%)	3 (3,9%)
- inne	bd.	bd.	1 (2,2%) ⁶	1 (1,3%)	2 (2,6%)
Kontynuacja leczenia	7 (15,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	25 (32,5%)	19 (24,7%)
Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	45 (100%) ⁵			76 (98,7%) ⁵	

1 dodatkowo w EPAR Padcev 20224 podano następujące dane (w części prezentującej wyniki skuteczności klinicznej jako DCO dla badania EV-103 podano 10.06.2022): otrzymanie leczenia: 45 (100%), zakończenie udziału w badaniu: 27 (60,0%), przyczyny: utrata z obserwacji:

- 1 (2,2%), wycofanie zgody pacjenta: 4 (8,9%), zgon: 22 (48,9%), inne: 0 (0,0%); zakończenie leczenia: 45 (100%), przyczyny: progresja choroby: 19 (42,2%), AE: 15 (33,3%), decyzja pacjenta: 9 (20,0%), decyzja badacza: 1 (2,2%). Inne: 1 (2,2%) (EPAR Padcev 2024);
- 2 w tym 25 (32,5%) chorych kontynuowało stosowanie leczenia, a 29 pacjentów zakończyło leczenie, ale kontynuowano ich obserwację w badaniu.
- 3 progresja choroby stwierdzona przez badacza;
- 4 w tym: 2 chorych nie chciało już otrzymywać leczenia i/lub wybrało hospicjum, 2 chorych nie miało dowodów na obecność choroby, 2 chorych przeżyło operację raka urotelialnego – radykalną cystektomię lub nefroureterektomię, 1 chory chciał otrzymywać leczenie standardowe, bez ograniczeń wynikających z protokołu badania, 1 chory doświadczał licznych działań niepożądanych, 1 chory wycofał zgodę);
- 5 jeden pacjent z utrzymującą się odpowiedzią częściową, bez leczenia przez >1 rok;
- 6 pacjent ukończył 35 cykli leczenia pembrolizumabem i zakończył wcześniej stosowanie EV z powodu neuropatii obwodowej 2 stopnia;
- 7 zaplanowano analizę w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę leku.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Informacje dotyczące kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do kohort DE/A i K badania EV-103 odnaleziono w publikacjach *Hoimes 2023* i *O'Donnell 2023a* oraz w pełnym protokole badania EV-103 (załącznik do publikacji *O'Donnell 2023a*).

Do kohort DE/A i K włączano pacjentów dorosłych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie. Niespełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia cisplatyną było oceniane przez badacza, przy uwzględnieniu następujących kryteriów wyłączenia: dla kohorty DE/A: stan sprawności wg ECOG równy 2, CrCl (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch, wiek i nadwrażliwość na cisplatynę, a dla kohorty K: stan sprawności wg ECOG równy 2, GFR (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch ≥ 2 stopnia i niewydolność serca z objawami klasy III wg NYHA. W obu kohortach, włączani pacjenci nie mogli otrzymać wcześniej leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Nie dopuszczano również zastosowania adjuwantowej lub neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Do obu kohort kwalifikowano chorych ze spodziewaną długością życia wynoszącą ≥ 3 miesiące (ocena badacza) oraz z chorobą mierzalną według kryteriów RECIST v1.1. (w przypadku zmian zlokalizowanych w obszarze wcześniej napromienianym, do uznania zmiany za mierzalną wymagano udokumentowania progresji). Jako kolejne kryterium włączenia należy wymienić stan sprawności równy 0, 1 lub 2 wg ECOG, przy czym pacjenci ze stanem sprawności ocenianym na 2 musieli dodatkowo spełniać następujące kryteria: Hb ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA. Ponadto wymagano, aby włączani pacjenci mieli adekwatną czynność narządową, wyrażoną przez prawidłowe wartości wybranych parametrów laboratoryjnych.

Do kryteriów wyłączenia z kohort DE/A i K należały: obecność aktywnych przerzutów do OUN, utrzymująca się klinicznie istotna toksyczność ≥ 2 stopnia, związana z wcześniejszym leczeniem oraz znana

poważna nadwrażliwość (≥ 3 stopnia) na EV, pembrolizumab lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu wymienionych leków. Do kohort uwzględnionych w analizie nie dopuszczano pacjentów, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie inhibitorem punktu kontrolnego lub lekiem skierowanym na receptory komórek T, albo terapię EV lub innymi koniugatem przeciwciało-lek opartym na MMAE, w leczeniu raka urotelialnego. Wykluczano chorych, którzy otrzymali radioterapię lub przebyli poważną operację w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku oraz pacjentów leczonych chemioterapią, terapią biologiczną lub innym lekiem ocenianym w badaniu, których stosowanie zakończono ≤ 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia. Jako kolejne kryteria wykluczenia należy wymienić wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządu litego, podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku oraz stany wymagające stosowania wysokich dawek steroidów (> 10 mg/dobę prednizonu lub równoważnik) lub innych leków immunosupresyjnych. W obu przypadkach wykluczano chorych z obecną neuropatią czuciową lub ruchową ≥ 2 stopnia i chorych z aktywnym zapaleniem lub owrzodzeniem rogówki oraz pacjentów z innymi chorobami współistniejącymi, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu chorego lub wpłynąć na jego zdolność do udziału w badaniu.

Szczegółowy wykaz kryteriów selekcji pacjentów rekrutowanych do kohort DE/A i K badania EV-103 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do kohort DE/A i K badania EV-103 (O'Donnell 2023a, Hoimes 2023).

Kryteria	opis kryteriów selekcji ¹	
	kohorta DE/A	kohorta K
Kryteria włączenia		
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	■ Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Kwalifikowano pacjentów z nowotworem o zróżnicowaniu płaskonabłonkowym lub z mieszaną budową komórkową. Nie dopuszczano osób z chorobą miejscowo zaawansowaną, kwalifikującą się do leczenia radykalnego	
	■ Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych²	
	■ Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii opartej na cisplatynie (w momencie włączenia do badania) z powodu ≥ 1 z następujących: stan sprawności wg ECOG równy 2, CrCl (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch lub dysfunkcja słuchu, wiek i/lub nadwrażliwość na cisplatynę³	■ Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii opartej na cisplatynie (w momencie włączenia do badania) z powodu ≥ 1 z następujących: stan sprawności wg ECOG równy 2, GFR (obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD, lub zmierzony w 24-godzinnej zbiórce moczu) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch ≥ 2 stopnia, niewydolność serca III klasy NY-HA
	■ Pacjenci nie mogli otrzymać wcześniejszego leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej ■ Brak adjuwantowej/neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy	■ Pacjenci nie mogli otrzymać wcześniejszego leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej ■ Brak adjuwantowej/neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy

opis kryteriów selekcji ¹	
Kryteria	
	kohorta DE/A kohorta K
	▪ Choroba mierzalna, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. – W przypadku zmian zlokalizowanych w obszarze wcześniej napromienianym, do uznania zmiany za mierzalną wymagano udokumentowania progresji. ▪ Spodziewana długość życia ≥3 miesiące (wg badacza)
	▪ Wiek ≥18 lat
Kryteria demo- graficzne	▪ Stan sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2 – Pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG równym 2 muszą dodatkowo spełniać następujące kryteria: Hb ≥10 g/dl, GFR ≥50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA ▪ Adekwatna czynność narządów, zgodnie z poniższymi kryteriami (wymagano pobrania próbek w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia): – Kryteria hematologiczne: ANC ≥1500/μl; PLT ≥100 000/μl; Hb ≥9,0 g/dl lub ≥5,6 mmol/l (bez wspomagania EPO i bez transfuzji w ciągu ostatnich 2 tygodni) – Kryteria dot. czynności nerek: ≥30 ml/min dla uczestników ze stężeniem kreatyniny >1,5 × GGN i/lub stężenie kreatyniny ≤1,5 × GGN – Kryteria dot. wątroby: bilirubina całkowita ≤1,5× GGN lub bilirubina bezpośrednia ≤ GGN – dla pacjentów z bilirubiną całkowitą >1,5 × GGN; ≤3 × GGN dla pacjentów z zespołem Gilberta; AST i ALT ≤3 × GGN. – Kryteria dot. układu krzepnięcia: INR/PT i aPTT/PTT ≤1,5 × GGN (z wyjątkiem pacjentów stosujących antykoagulanty, dla których wymagano jest utrzymywanie wartości PT lub aPTT w zakresie terapeutycznym wymaganym dla stosowanego leku).
Inne	▪ Pacjentki o potencjale rozrodczym (tj. osoby urodzone jako kobiety, które przeżyły pierwszą miesiączkę i nie przeszły sterylizacji chirurgicznej [histerektomia, obustronna salpingektomia, obustronna ooforektomia] lub nie przeżyły menopauzy. Menopauza jest definiowana klinicznie jako 12 miesięcy bez miesiączki u pacjentki w wieku >45 lat, przy braku innych przyczyn biologicznych, fizjologicznych lub farmakologicznych takiego stanu). Wymagano spełnienia następujących warunków: – Zgoda, aby nie zachodzić w ciążę w trakcie badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy krwi, minimalna czułość: 25 mIU/ml lub równoważna β-hCG) w ciągu 3 dni przed podaniem pierwszej dawki leku – Dla pacjentek aktywnych seksualnie: stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń <1%) od momentu skringingu, przez cały okres badania oraz przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Zgoda na powstrzymanie się, od karmienia piersią i oddawania komórek jajowych podczas badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku. ▪ Pacjenci płci męskiej, zdolni do poczęcia (tj. osoby urodzone jako mężczyźni, które mają jądra i nie przeżyły sterylizacji chirurgicznej [np. wazektomia o potwierdzonej efektywności procedury]). Wymagano spełnienia następujących warunków: – Powstrzymanie się od oddawania nasienia od momentu skringingu, przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji, ze wskaźnikami niepowodzeń <1%, przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Jeśli partnerka uczestnika badania jest w ciąży lub karmi piersią, pacjent musi stosować jeden z dwóch środków zapobiegających wtórnemu kontaktowi z nasieniem przez cały okres ciąży lub karmienia piersią oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii
	▪ Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorem punktu kontrolnego. Inhibitor punktu kontrolnego jest definiowany jako inhibitor PD-1, inhibitor PD-L1 lub inhibitor PD-L2 (co obejmuje m.in. atezolizumab, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab czy avelumab)⁴ ▪ Aktywne przerzuty do OUN

Kryteria	opis kryteriów selekcji ¹	
	kohorta DE/A	kohorta K
Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami	– Dopuszczano udział w badaniu pacjentów z leczonymi przerzutami do OUN, przy spełnieniu następujących warunków: przerzuty do OUN pozostają klinicznie stabilne przez ≥6 tygodni przed skrinowaniem, a badania obrazowe nie wykazują nowych ani powiększonych zmian, jeśli pacjent wymaga leczenia sterydami, dawka jest stabilna i wynosi <10 mg/dobę prednizonu lub równoważnik, przez ≥2 tygodnie, brak choroby opon mózgowych	
	▪ Utrzymująca się klinicznie istotna toksyczność ≥2 stopnia, związana z wcześniejszym leczeniem (w tym radioterapią lub leczeniem operacyjnym)	
	▪ Wcześniejsze leczenie enfortumabem wedotyny lub innymi koniugatem przeciwciała-lek opartym na MMAE, w terapii raka urotelialnego	
	▪ Znana poważna nadwrażliwość (≥3 stopnia) na enfortumab wedotyny lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu leku (w tym: histydyna, dihydrat trehalozy, polisorbát 20). Znana poważna nadwrażliwość (≥3 stopnia) na pembrolizumab lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu leku.	
	▪ Wcześniejsza terapia lekiem skierowanym na receptory komórek T. Obejmuje to m.in. agonistów CD137, inhibitory CTLA-4 czy agonistów OX-40⁴	
	▪ Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w leczeniu aktywnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego lub grzybiczego), w momencie zaplanowanej pierwszej dawki EV. Rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa jest dozwolona.	
	▪ Radioterapia lub poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką leku – Wymagano ustąpienia toksyczności i/lub powikłań związanych z zastosowanym leczeniem	
	▪ Chemioterapia, leczenie biologiczne lub stosowanie leku ocenianego w badaniu⁵ zakończone ≤4 tygodnie przed pierwszą dawką leku	
	▪ Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządu litego	
	▪ Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku	
Współistniejące stany lub choroby	▪ Stan wymagający stosowania wysokich dawek steroidów (>10 mg/dobę prednizonu lub równoważnik) lub innych leków immunosupresyjnych. Dozwolone jest stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych, jeśli pacjent nie ma aktywnej choroby autoimmunologicznej.	
	▪ Obecna neuropatia czuciowa lub ruchowa ≥2 stopnia	
	▪ Inny nowotwór inwazyjny w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki leku lub jakiegokolwiek dowody na obecność choroby resztkowej po poprzednio zdiagnozowanym nowotworze. – Dopuszczano pacjentów z nieczerniakowym nowotworem złośliwym skóry lub rakiem <i>in situ</i> (po całkowitej resekcji) – Dopuszczano pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w historii (T2NXMX lub niższy z wynikiem w skali Gleasona ≤7) leczonego radykalnie, z intencją wyleczenia, ≥1 rok przed włączeniem do badania (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), przy spełnieniu następujących warunków: u pacjentów po radykalnej prostatektomii, w momencie skrinu PSA jest niewykrywalny od ponad 1 roku, u pacjentów po radioterapii, czas podwojenia PSA wynosi >1 rok (na podstawie co najmniej 3 pomiarów wykonanych w odstępach >1 miesiąca) i całkowite stężenie PSA nie spełnia kryteriów wznowy biochemicznej Phoenix (np. <2,0 ng/ml powyżej wartości minimalnej). – Dopuszczano również pacjentów z rakiem prostaty niskiego ryzyka (wynik w skali Gleasona ≤6), objętych aktywnym nadzorem, z czasem podwojenia PSA >1 roku (na podstawie co najmniej 3 pomiarów wykonanych w odstępach >1 miesiąca).	
	▪ Dodatni wyniki testu na obecność HBsAg i/lub przeciwciała anty-HBc. Pacjenci z ujemnym wynikiem badania PCR mogą być włączeni do badania, pod warunkiem stosowania uniwersalnej profilaktyki lub strategii wyprzedzającej, zgodnie z wytycznymi regionalnymi lub krajowymi.	

Kryteria	opis kryteriów selekcji ¹	
	kohorta DE/A	kohorta K
	▪ Aktywne zakażenie HCV lub HIV. Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z wyleczonym wirusowym zakażeniem wątroby typu C, z udokumentowaną odpowiedzią wirusologiczną utrzymującą przez 12 tygodni. Wykonanie testów na obecność HIV nie jest wymagane, chyba że jest to nakazane przez lokalne organy	
	▪ Aktywna gruźlica.	
	▪ Incydenty naczyniowo-mózgowe, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy kardiologiczne klasy III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku ⁶ (EV)	
	▪ Aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenia rogówki. – Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki Fuchsa, jeśli w ocenie badacza schorzenie jest odpowiednio leczone.	
	▪ Choroby autoimmunologiczne w historii: – Dopuszczano pacjentów z bielactwem lub rezydualną niedoczynnością tarczycy stosujących hormonalną terapię zastępczą, w stabilnych dawkach, – Dopuszczano pacjentów z cukrzycą typu 1, stosujących insulinę w stabilnej dawce	▪ Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (stosowanie tyroksyny, insuliny lub fizjologiczna kortykoterapia zastępcza stosowana u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy lub przysadki) jest dozwolona:
	▪ W historii: idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane lekami, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w badaniu TK klatki piersiowej	
	▪ Nieuregulowana cukrzyca, zdefiniowana jako HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c od 7 do $<8\%$ z współwystępowaniem objawów (np. wielomocz, wzmożone pragnienie), których nie można wytłumaczyć w inny sposób.	
	▪ Inne schorzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na zdolność pacjenta do udziału w badaniu (otrzymanie leczenia, tolerancja terapii, obserwacja). Znanie schorzenie psychiatryczne lub zaburzenie związane z nadużywaniem substancji, zakłócające współpracę i przestrzeganie określonych wymagań badania.	

1 większość kryteriów włączenia/wykluczenia dotyczyła obu analizowanych kohort (DE/A i K), a także innych kohort badania EV-103, nie spełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy klinicznej), zostały zaczerpnięte z pełnego protokołu badania EV-103, wspólnego dla obu analizowanych kohort, wersja 10, z 30.03.2022 (załącznik do publikacji O'Donnell 2023a);

2 dotyczy kohort DE, A i K, a także kohort B i G;

3 w analizowanej kohorcie uwzględniono 5 pacjentów włączonych w fazie eskalacji dawki (do kohorty ocenianej w fazie eskalacji dawki włączano pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie według badacza, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej oraz pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby podczas lub po zakończeniu co najmniej jednej linii leczenia zawierającej związku platyny). Jednak, zgodnie z informacjami podanymi w publikacji Hoimes 2023 w opisywanej kohorcie (DE/A) nie uwzględniano chorych, którzy otrzymywali EV+P jako drugą linię leczenia, a jedynie pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na cisplatynie, tak samo jak w przypadku pacjentów włączanych do kohorty A, stanowiących większość analizowanej grupy (40 z 45 pacjentów);

4 nie dotyczy kohorty F;

5 dotyczy leków niewymienionych w innych kryteriach wykluczenia;

6 do kohorty K dopuszczano pacjentów z objawami klasy III wg NYHA.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Liczebność grup uwzględnionych w analizach skuteczności i bezpieczeństwa EV+P wyniosła 45 chorych w kohorcie DE/A oraz 76 pacjentów włączonych do kohorty K. W analizowanych kohortach (DE/A i K) mężczyźni stanowili kolejno 80,0% oraz 71,1% chorych, a mediana wieku leczonych pacjentów była równa odpowiednio 69 oraz 71 lat. W kohorcie DE/A, u 33,3% chorych stan sprawności oceniono na 0 wg ECOG, u 48,9% pacjentów – na 1, a u pozostałych 17,8% osób – na 2. W kohorcie K było to kolejno 43,4%, 43,4% i 13,2% pacjentów.

W obu analizowanych kohortach, w większości przypadków guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu moczowym (66,7% chorych w kohorcie DE/A i 60,5% pacjentów w kohorcie K), u prawie połowy pacjentów obecny był rak urotelialny z komponentą innych podtypów histologicznych (48,9% chorych w kohorcie DE/A i 47,4% chorych w kohorcie K). W kohorcie DE/A, jedynie u 15,6% chorych obecna była choroba z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych, u pozostałych 84,4% pacjentów zajęte były również narządy wewnętrzne. W kohorcie K, zmiany przerzutowe zlokalizowane w narządach wewnętrznych odnotowano u 84,2% chorych, przerzuty ograniczone do węzłów chłonnych – u 13,2% pacjentów, a pozostałych 2 pacjentów (2,6%) miało chorobę miejscowo zaawansowaną, bez obecnych przerzutów. Wśród analizowanych pacjentów, lokalizacje przerzutów odległych obejmowały kości (17,8% chorych w kohorcie DE/A i 25,0% pacjentów w kohorcie K), wątrobę (odpowiednio: 31,1% oraz 17,1%), płuco (odpowiednio: 42,2% oraz 48,7%) i inne.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, wszyscy pacjenci włączeni do kohort DE/A i K zostali uznani przez badacza za osoby niekwalifikujące się do terapii opartej na cisplatynie, a 97,8% chorych w kohorcie DE/A i 100% w kohorcie K spełniło również kryteria wyłączenia z leczenia opartego na cisplatynie, według Galsky'ego: klirens kreatyniny < 60 i ≥ 30 ml/min³ (55,6% chorych w kohorcie DE/A i 63,2% w kohorcie K), niedosłuch ≥ 2 stopnia (odpowiednio: 11,1% oraz 14,5% chorych), stan sprawności wg ECOG równy (odpowiednio: 13,3% oraz 7,9%) lub dwa z wymienionych kryteriów (odpowiednio 17,8% oraz 14,5%).

Informacje dotyczące charakterystyki klinicznej i demograficznej osób włączonych do kohort DE/A i K badania EV-103, leczonych EV+P przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych osób; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, EPAR Keytruda 2024).

Parametr		kohorta DE/A, EV+P N=45	kohorta K, EV+P N=76
Źródło danych		Hoimes 2023 [#]	O'Donnell 2023a [#]
Charakterystyka demograficzna			
Wiek	Mediana (zakres) [lata]	69,0 (51-90)	71 (51-91)
	<75 lat, n (%)	29 (64,4%)	52 (68,4%) [^]
	≥ 75 lat, n (%)	16 (35,6%)	24 (31,6%) [^]
Płeć, n (%)	Mężczyźni	36 (80,0%)	54 (71,1%)
	Kobiety	9 (20,0%)	22 (28,9%) [^]
Rasa, n (%)	Biała	42 (93,3%) [^]	61 (80,3%)
	Azjatycka	0 (0,0%) [^]	5 (6,6%) ^{&}

Parametr	kohorta DE/A, EV+P		kohorta K, EV+P	
		N=45		N=76
	Czarna lub Afroamerykanie	1 (2,2%) [^]		5 (6,6%) ^{&}
	Inna	1 (2,2%) [^]		1 (1,3%) ^{&}
	Nieznana	1 (2,2%) [^]		3 (3,9%) ^{&}
	Nie raportowano	0 (0,0%) [^]		1 (1,3%) ^{&}
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Północna	45 (100%)		73 (96,1%) [^]
	Europa	0 (0,0%)		3 (3,9%) [^]
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	15 (33,3%)		33 (43,4%)
	1	22 (48,9%)		33 (43,4%)
	2	8 (17,8%)		10 (13,2%)
BMI, n (%)	<25 kg/m ²	16 (35,6%)		34 (44,7%) [^]
	25 do <30 kg/m ²	19 (42,2%) ¹		22 (28,9%) [^]
	≥30 kg/m ²	10 (22,2%) ¹		20 (26,3%) [^]
HbA1c, n (%)	<6,5%	42 (93,3%) ²		69 (90,8%) ^{3 ^}
	≥6,5%	3 (6,7%)		7 (9,2%) [^]
Czynność nerek ⁴ , n (%)	CrCl ≥90 ml/min	9 (20,0%) [^]		9 (11,8%) [^]
	CrCl ≥60 do <90 ml/min	12 (26,7%) [^]		14 (18,4%) [^]
	CrCl ≥30 do <60 ml/min	23 (51,1%) [^]		50 (65,8%) [^]
	CrCl ≥15 do <30 ml/min	1 (2,2%) [^]		3 (3,9%) [^]
Charakterystyka kliniczna				
Zaawansowanie choroby, n (%)	Choroba miejscowo zaawansowana	0 (0,0%) [^]		3 (3,9%) [^]
	Choroba przerzutowa	45 (100%) [^]		73 (96,1%) [^]
Czas od diagnozy, mediana (zakres) [mies.]		1,84 (0,3-15,2) [^]		1,38 (0,4-34,8) [^]
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Dolne drogi moczowe	30 (66,7%) ^{5, 6}		46 (60,5%) ⁷
	Górne drogi moczowe	15 (33,3%) ⁸		30 (39,5%) ⁹
Podtyp histologiczny, n (%)	Rak przejściowokomórkowy (wyłącznie)	15 (33,3%)		32 (42,1%) [^]
	UC ze zróżnicowaniem płaskonabłonkowym	8 (17,8%)		8 (10,5%) [^]
	UC z komponentą innych wariantów histologicznych	22 (48,9%)		36 (47,4%) [^]
Stopień zaawansowania klinicznego, n (%)	III	0 (0,0%) [^]		2 (2,6%) [^]
	IV	15 (33,3%) [^]		30 (39,5%) [^]

Parametr		kohorta DE/A, EV+P N=45	kohorta K, EV+P N=76
Lokalizacja przerzutów ¹⁰ , n (%)	IV A	7 (15,6%)^	12 (15,8%)^
	IV B	23 (51,1%)^	32 (42,1%)^
	Kości	8 (17,8%)^	19 (25,0%)
	Wątroba	14 (31,1%)	13 (17,1%)
	Płuco	19 (42,2%)^	37 (48,7%)
	Węzły chłonne	34 (75,6%)^	51 (67,1%)^
	Zajęcie tkanki miękkiej wewnątrzpiersiowej lub wewnątrzbrzuszej (inne niż zajęcie węzłów chłonnych)	17 (37,8%)^	25 (32,9%)^
	Inne zajęcie narządów wewnętrznych	7 (15,6%)^	10 (13,2%)^
Dystrybucja zmian prze- rzutowych, n (%)	Tylko węzły chłonne	7 (15,6%)	10 (13,2%)
	Zajęcie narządów we- wnętrznych	38 (84,4%)	64 (84,2%)
	Nie dotyczy ¹¹	0 (0,0%)^	2 (2,6%)
Status ekspresji PD-L1, n (%)	CPS <10	18 (40,0%)	44 (57,9%)
	CPS ≥10	14 (31,1%)	31 (40,8%)
	Nie do oceny/brak da- nych ¹²	13 (28,9%)	1 (1,3%)
Ekspresja nektyny-4: H-score, mediana (IQR)		300,0 (270,0-300,0) [N=38]^	262,5 (200,0-297,0) [N=74^]
Wcześniejsze leczenie operacyjne, n (%)	Cystektomia ¹³	21 (46,7%)	bd.
	Nefrektomia ¹⁴	13 (28,9%)	bd.
	Metastazektomia	2 (4,4%)	bd.
Liczba czynników ryzyka wg Bajorina	0	16 (35,6%)^	25 (32,9%)^
	1	29 (64,4%)^	51 (67,1%)^
Przyczyny dyskwalifikacji z terapii opartej na cisplatynie			
Przyczyna dyskwalifikacji z terapii opartej na ci- splatynie, n (%)	Pacjenci spełniający ≥1 z poniższych kryteriów Galsky'ego	44 (97,8%)^	76 (100%)
	– CrCL <60 i ≥30 ml/min ¹⁵	25 (55,6%)^	48 (63,2%)
	– niedosłuch ≥2 stopnia	5 (11,1%)^	11 (14,5%)
	– stan sprawności wg ECOG = 2	6 (13,3%)^	6 (7,9%)
	– CrCL <60 i ≥30 ml/min oraz niedosłuch ≥2 stopnia	5 (11,1%)^	7 (9,2%)

Parametr	kohorta DE/A, EV+P	kohorta K, EV+P
	N=45	N=76
– CrCL <60 i ≥30 ml/min oraz stan sprawności wg ECOG = 2	2 (4,4%) [^]	4 (5,3%)
– stan sprawności wg ECOG = 2 oraz niedo- słuch ≥2 stopnia	1 (2,2%) [^]	0 (0,0%) [^]
Pacjenci uznani przez badacza za niekwalifikujących się do leczenia opartego na cisplatynie, pomimo braku spełnienia kryteriów Galsky’ego	1 (2,2%) ¹⁶ ^	0 (0,0%)

podstawowe źródło danych, część informacji uzupełniających zaczerpnięto z publikacji *Milowsky 2024* i dokumentu *EPAR Keytruda 2024*, co zostało dodatkowo zaznaczone; z *EPAR Keytruda 2024* ekstrahowano wyłącznie dane istotne klinicznie, uzupełniające dla charakterystyk przedstawionych w co najmniej jednej z głównych publikacji;

[^] źródło danych: *EPAR Keytruda 2024*;

& źródło danych: *Milowsky 2024*;

1 w dokumencie *EPAR Keytruda 2024* podano następujące informacje: BMI <25 kg/m² – 35,6% (n=16), BMI 25 do <30 kg/m² – 40,0% (n=18), BMI ≥30 kg/m² – 24,4% (n=11);

2 w tym: HbA1c <5,7% - 48,9% (n=22), HbA1c >5,7 do <6,5% - 44,4% (n=20) (*EPAR Keytruda 2024*);

3 w tym: HbA1c <5,7% - 46,1% (n=35), HbA1c >5,7 do <6,5% - 44,7% (n=34) (*EPAR Keytruda 2024*);

4 oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta, z wykorzystaniem ostatniego dostępnego pomiaru stężenia kreatyniny, przed rozpoczęciem leczenia

5 w publikacji *Hoimes 2023* opisane jako: pęcherz moczowy/inne;

6 u wszystkich pacjentów guz był zlokalizowany w pęcherzu moczowym (*EPAR Keytruda 2024*);

7 u wszystkich pacjentów guz był zlokalizowany w pęcherzu moczowym (*EPAR Keytruda 2024*);

8 w tym: miedniczka nerkowa – n=6 (13,3%) i moczowód – n=9 (20,0%) (*EPAR Keytruda 2024*);

9 w tym: miedniczka nerkowa – n=16 (21,1%) i moczowód – n=14 (18,4%) (*EPAR Keytruda 2024*).

10 z wyłączeniem lokalizacji innych niż kości, wątroba i płuca; pacjent mógł mieć przerzuty w >1 lokalizacji;

11 pacjenci z chorobą miejscowo zaawansowaną, bez przerzutów do węzłów chłonnych i odległych narządów wewnętrznych.

12 w publikacji *O'Donnell 2023a* (kohorta K) opisane jako „nie do oceny”, a w publikacji *Hoimes 2023* (kohorta DE/A) jako „brak danych”;

13 w tym: częściowa lub całkowita cystektomia/cystoprotektomia;

14 w tym: częściowa lub całkowita nefrektomia/nefroureterektomia.

15 oszacowany za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD, lub zmierzony w 24-godzinnej zbiorce moczu;

16 jeden pacjent został uznany przez badacza za osobę niekwalifikującą się do terapii opartej na cisplatynie ze względu na obecność jednej nerki.

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

W obu analizowanych kohortach badania *EV-103*: DE/A oraz K ocenianą interwencję stanowiło leczenie skojarzone enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem (EV+P). Enfortumab wedotyny w dawce równej 1,25 mg/kg (dawka obliczana w oparciu o rzeczywistą masę ciała chorego, przy ograniczeniu do maksymalnej dawki całkowitej równej 125 mg) podawano w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu. Pembrolizumab w stałej dawce 200 mg stosowano w 1 dniu każdego cyklu, w 30-minutowym wlewie dożylnym, około 30 minut po zakończeniu infuzji EV.

Zaplanowane leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży, zakończenia badania przez sponsora lub otrzymania maksymalnej dopuszczalnej liczby cykli leczenia pembrolizumabem. W wybranych przypadkach, dopuszczano kontynuację leczenia, po wystąpieniu progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), pod warunkiem osiągnięcia korzyści klinicznej ze stosowanej terapii, definiowanej przez wszystkie następujące: poprawa w zakresie objawów klinicznych lub funkcjonowania pacjenta (ocena badacza), brak pogorszenia stanu sprawności (WHO lub ECOG) spowodowanego progresją, brak objawów klinicznych lub odchyień w badaniach laboratoryjnych, jednoznacznie wskazujących na progresję, brak progresji choroby w lokalizacjach o krytycznym znaczeniu: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ucisk rdzenia kręgowego.

Dopuszczano modyfikacje dawkowania enfortumabu wedotyny i/lub pembrolizumabu (redukcja dawki leku, czasowe przerwanie leczenia lub zakończenie terapii), w celu opanowania występujących zdarzeń niepożądanych uznawanych za związane ze stosowanym leczeniem, zgodnie z zasadami określonymi w protokole badania. Dozwolone było także czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych.

Najważniejsze informacje dotyczące interwencji testowanych w kohortach DE/A i K badania EV-103, przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 69. Charakterystyka stosowanych interwencji; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a).

Parametr	Opis interwencji	
	kohorta DE/A, EV+P	kohorta K, EV+P ²
Dawkowanie leków	Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P): <u>Enfortumab wedotyny:</u> rekomendowana dawka 1,25 mg/kg wyznaczona w fazie eskalacji z dawki (maksymalna dawka całkowita: 125 mg). Lek podawany jest w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu³ <u>Pembrolizumab:</u> dawka 200 mg. Lek podawany jest w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu, w 30-minutowym wlewie dożylnym, około 30 minut po zakończeniu infuzji EV. Maksymalna liczba cykli: 35.	Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P): <u>Enfortumab wedotyny:</u> dawka 1,25 mg/kg (maksymalna dawka całkowita: 125 mg). Lek podawany jest w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu <u>Pembrolizumab:</u> dawka 200 mg. Lek podawany jest w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu, w 30-minutowym wlewie dożylnym, około 30 minut po zakończeniu infuzji EV. Maksymalna liczba cykli: 35.
	<u>Uwagi dot. drogi podania i dawkowania EV (na podstawie protokołu):</u> ■ Przy braku występowania niepożądanych reakcji związanych z wlewem EV, tempo infuzji należy wyznaczyć, tak aby rozłożyć podawanie leku na okres około 30 minut.	<u>Uwagi dot. drogi podania i dawkowania EV (na podstawie protokołu):</u> ■ Przy braku występowania niepożądanych reakcji związanych z wlewem EV, tempo infuzji należy wyznaczyć, tak aby rozłożyć podawanie leku na okres około 30 minut.

Parametr	Opis interwencji	
	kohorta DE/A, EV+P	kohorta K, EV+P ²
	- Nie wolno podawać EV we wstrzyknięciu ani w bolusie. - Wymagany odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami EV to ≥ 7 dni. - Dawkę EV dla danego pacjenta należy obliczyć na podstawie rzeczywistej masy ciała chorego. Przy zmianie masy ciała o $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowej lub wartości odnotowanej w poprzednim cyklu, wymagana dawka powinna zostać wyliczona ponownie. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg; w obliczeniach należy przyjąć masę ciała równą 100 kg. - Należy prowadzić obserwację pacjenta w trakcie infuzji EV oraz przez ≥ 60 minut po jej zakończeniu, przez 3 pierwsze cykle. Postępowanie wspomagające, zgodne z praktyką kliniczną i lokalnymi standardami, powinno być stosowane przez cały czas trwania badania. - Wskazane jest ścisłe monitorowanie miejsca wkłucia pod kątem występowania reakcji niepożądanych, takich jak: zaczerwienienie, obrzęk, dolegliwości bólowe i zakażenia. - W przypadku wynaczynienia EV, stosowane leczenie skojarzone powinno zostać wstrzymane do czasu konsultacji lekarza i dyskusji z monitorem medycznym/sponsorem.	- Nie wolno podawać EV we wstrzyknięciu ani w bolusie. - Wymagany odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami EV to ≥ 7 dni. - Dawkę EV dla danego pacjenta należy obliczyć na podstawie rzeczywistej masy ciała chorego. Przy zmianie masy ciała o $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowej lub wartości odnotowanej w poprzednim cyklu, wymagana dawka powinna zostać wyliczona ponownie. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg; w obliczeniach należy przyjąć masę ciała równą 100 kg. - Należy prowadzić obserwację pacjenta w trakcie infuzji EV oraz przez ≥ 60 minut po jej zakończeniu, przez 3 pierwsze cykle. Postępowanie wspomagające, zgodne z praktyką kliniczną i lokalnymi standardami, powinno być stosowane przez cały czas trwania badania. - Wskazane jest ścisłe monitorowanie miejsca wkłucia pod kątem występowania reakcji niepożądanych, takich jak: zaczerwienienie, obrzęk, dolegliwości bólowe i zakażenia. - W przypadku wynaczynienia EV, stosowane leczenie skojarzone powinno zostać wstrzymane do czasu konsultacji lekarza i dyskusji z monitorem medycznym/sponsorem.
Czas leczenia (na podstawie protokołu):	Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora. Maksymalny dopuszczalny czas leczenia pembrolizumabem to 35 cykli. Dopuszczano kontynuację leczenia, po wystąpieniu progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), pod warunkiem osiągania korzyści klinicznej ze stosowanej terapii, definiowanej przez wszystkie następujące: poprawa w zakresie objawów klinicznych lub funkcjonowania pacjenta (ocena badacza), brak pogorszenia stanu sprawności (WHO lub ECOG) spowodowanego progresją, brak objawów klinicznych lub odchyień w badaniach laboratoryjnych, jednoznacznie wskazujących na progresję, brak progresji choroby w lokalizacjach o znaczeniu krytycznym: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ucisk rdzenia kręgowego.	
Modyfikacja dawkowania (na podstawie protokołu)	<u>Modyfikacje dawkowania EV:</u> - W celu opanowania TRAEs dopuszczano modyfikacje dawkowania EV, zgodnie z zasadami określonymi w protokole badania - Dopuszczano następujące modyfikacje dawki EV: 1 poziom redukcji: 1,25 mg/kg $\rightarrow$ 1 mg/kg; 2 poziom: 1 mg/kg $\rightarrow$ 0,75 mg/kg - Dawka EV może zostać zredukowana o 1 lub 2 poziomy, w zależności od ciężkości oraz rodzaju występującej toksyczności - Po redukcji dawki, dopuszcza się ponowne zwiększenie dawki o 1 poziom, przy braku konieczności całkowitego zakończenia stosowania leku oraz pod warunkiem wycofania się zdarzeń niepożądanych do stanu wyjściowego lub do ≤ 1 stopnia. Przy ponownym wystąpieniu objawów toksycznych, kolejne zwiększenie dawki i powrót do poprzednio stosowanej dawki nie jest dozwolone. Zwiększenie dawki jest niemożliwe także przy utrzymywaniu się schorzeń rogówki ≥ 2 stopnia - Dopuszcza się modyfikacje dawkowania w przypadku występowania, m.in. toksyczności hematologicznej czy reakcji skórnych (szczegółowe zasady postępowania zostały przedstawione w protokole badania) - Dopuszczalna jest redukcja dawki leku lub czasowe przerwanie leczenia w razie występowania pozostałych toksyczności związanych z leczeniem EV, jeśli jest to uznane za zasadne przez badacza i monitora medycznego	

Parametr	Opis interwencji	
	kohorta DE/A, EV+P	kohorta K, EV+P ²
	- Jeśli czasowe przerwanie terapii EV zostało uznane za zasadne, należy wstrzymać także stosowanie pembrolizumabu w 1 dniu danego cyklu. Przerwa w leczeniu może trwać maksymalnie do 3 tygodni (czas trwania 1 cyklu/) - Przerwa w leczeniu może zostać wydłużona (ponad 3 tygodnie), po uzyskaniu zgody monitora medycznego, u pacjentów bez wcześniejszej redukcji dawki, którzy odpowiadają na stosowane leczenie, a występujące objawy nie są związane z koniecznością trwałego zakończenia leczenia - Podczas przerwy w leczeniu pacjenci nie mogą otrzymywać innych leków ocenianych w badaniach, radioterapii (dozwolona była radioterapia paliatywna skierowana na objawowe, niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe) ani ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego - Jeśli toksyczność wymagająca przerwania leczenia, wystąpi po 1 dniu danego cyklu i nie ustąpi do dnia 8, kolejna dawka EV powinna zostać pominięta (nie należy jej opóźniać) - Po ustąpieniu toksyczności, która spowodowała konieczność redukcji dawki leku, możliwe jest ponowne włączenie EV w oryginalnie stosowanej dawki, jeśli takie postępowanie zostało dopuszczone przez badacza i monitora medycznego - Dopuszczalne jest czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych. Leczenie należy włączyć ponownie w ciągu 3 tygodni, jeśli nie zostało ustalone inaczej z monitorem medycznym - U pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiła wysypka lub inna reakcja skórna, uznana przez badacza za zdarzenie związane z leczeniem, wstępne postępowanie (np. czasowe wstrzymanie terapii lub zakończenie leczenia) powinno uwzględniać oba stosowane leki, należy zastosować jak najbardziej konserwatywne podejście odnośnie modyfikacji dawkowania, zgodne z rekomendacjami. Po dyskusji ze sponsorem, można rozważyć kontynuowanie stosowania EV, w następującym przypadku: występowanie reakcji skórnej 2 stopnia, utrzymywanie stanu stabilnego za pomocą postępowania wspomagającego, występujące objawy nie ograniczają codziennych aktywności. W razie występowania reakcji skórnej ≥ 3 stopnia nie należy stosować enfortumabu wedotyny ani pembrolizumabu. - U pacjentów, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, której przypisano związek wyłącznie ze stosowaniem pembrolizumabu, dopuszcza się zakończenie leczenia pembrolizumabem i kontynuację stosowania EV w monoterapii do czasu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora - U pacjentów, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, której przypisano związek wyłącznie ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, dopuszcza się zakończenie leczenia EV i kontynuację stosowania pembrolizumabu w monoterapii (maksymalnie 35 cykli) do czasu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora - W razie podwyższenia parametrów wątrobowych, przy braku wytłumaczenia takiego stanu (np. wirusowe zapalenie wątroby, inna choroba współistniejąca wątroby, ekspozycja na leki uszkodzające wątrobę), należy rozważyć zakończenie leczenia (ocena badacza).	
	<u>Modyfikacje dawkowania pembrolizumabu:</u> - Dopuszcza się modyfikacje dawkowania pembrolizumabu w razie występowania związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym czy reakcji związanych z wlewem (szczegółowe zasady postępowania zostały przedstawione w protokole badania) - Jeśli czasowe przerwanie terapii pembrolizumabem zostało uznane za zasadne, należy wstrzymać także stosowanie EV w 1 dniu danego cyklu. Przerwa w leczeniu może trwać maksymalnie do 3 tygodni (czas trwania 1 cyklu/) - Dopuszczalne jest czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych. Leczenie należy włączyć ponownie w ciągu 3 tygodni, jeśli nie zostało ustalone inaczej z monitorem medycznym	
Leczenie dozwolone (na podstawie protokołu):	- Radioterapia paliatywna skierowana na niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe - Leczenie przeciwwymiotne - Insulina stosowana w ramach standardowej praktyki klinicznej	

Parametr	Opis interwencji	
	kohorta DE/A, EV+P	kohorta K, EV+P ²
Leczenie niedozwolone (na podstawie protokołu)	- Premedykacja stosowana przed wlewem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja niepożądana związana z wcześniejszym wlewem. Niedozwolona jest profilaktyczna premedykacja, stosowana przed rozpoczęciem terapii (1 dzień 1 cyklu) w celu zapobiegania reakcji związanych z wlewem. W ramach premedykacji można zastosować: leczenie przeciwbólowe (np. acetaminofen), antyhistaminowe (np. chlorowodorek difenhydraminy) i kortykosteroidy, podawane 30-60 minut przed infuzją EV, zgodnie z lokalnymi standardami praktyki klinicznej. - Leczenie stosowane w celu opanowania objawów niepożądanych, związanych ze stosowaniem EV (np. hematopoetyczne czynniki wzrostu, przetoczenia składników krwi) oraz pembrolizumabu (np. kortykosteroidy lub inne leki przeciwzapalne) - Pacjenci stosujący silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory P-gp równocześnie z enfortumabem wedotyny (EV) powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych reakcji niepożądanych - Profilaktyczne szczepienia, z wyjątkiem żywych, atenuowanych szczepionek podawanych w trakcie badania - Po uzyskaniu zgody monitora medycznego, dopuszcza się przewlekłe stosowanie prednizonu w dawce ≤10 mg dziennie (lub równoważnik) w celu opanowania chorób współistniejących. Dopuszcza się ograniczone czasowe stosowanie prednizonu w wyższej dawce (lub równoważnika), w leczeniu ostrych schorzeń, pojawiających się podczas trwania badania, w zależności od wskazań klinicznych, po dyskusji z monitorem medycznym. Przewlekłe stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów jest dozwolone, pod warunkiem braku aktywnej choroby autoimmunologicznej.	
	- Przeciwnowotworowa chemioterapia ogólnoustrojowa lub leczenie biologiczne - Immunoterapia, inna niż dozwolona zgodnie z protokołem - Chemioterapia, inna niż dozwolona zgodnie z protokołem - Leczenie oceniane w badaniach inne niż pembrolizumab i enfortumab wedotyny - Radioterapia (wyjątek: dopuszczalna jest radioterapia paliatywna nakierowana na objawowe, niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe) - Żywe, atenuowane szczepionki: w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku oraz przez cały czas trwania badania - Pioglitazon Pacjenci wymagający zastosowania jednego z wymienionych powyżej leków, powinni zostać wyłączeni z badania. Dozwolone jest dowolne leczenie, które w ocenie badacza powinno zostać zastosowane dla dobra pacjenta, zgodnie z lokalnymi standardami opieki klinicznej.	

Źródło danych

Hoimes 2023, O'Donnell 2023a

- 1 przedstawione dane pochodzą z tekstów publikacji pełnotekstowych: *Hoimes 2023* – dla kohorty DE/A i *O'Donnell 2023a* – dla kohorty K oraz z pełnego protokołu badania *EV-103*, wspólnego dla obu kohort (informacje zaczerpnięto z wersji 10 protokołu, z dnia 30.03.2022, zamieszczonej jako załącznik do publikacji *O'Donnell 2023a*);
- 2 w grupie kontrolnej pacjenci stosowali enfortumab wedotyny w monoterapii, co nie stanowi interwencji istotnej dla analizy własnej, w związku z czym, jak uzasadniono powyżej, nie ekstrahowano żadnych danych dla tej grupy chorych, w tym informacji dotyczących stosowanej interwencji;
- 3 w kohorcie DE/A uwzględniono 5 pacjentów włączonych do badania w fazie eskalacji dawki, której celem było wyznaczenie właściwej dawki leku. Należy zaznaczyć, że chociaż zgodnie z protokołem badania w fazie eskalacji dawki dopuszczano rozpoczynanie leczenia EV od dawki równej 1,0 mg/kg, podawanej w 1 oraz 8 dniu cyklu, z następującą eskalacją maksymalnie do dawki 1,25 mg/kg podawanej w 1 i 8 dniu cyklu, takich pacjentów nie włączano do kohorty DE/A, w której uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali EV w rekomendowanej dawce równej 1,25 mg/kg (dawka zgodna z dawką stosowaną w kohorcie A) (na podstawie: *Hoimes 2023*).

6.3.1 Zużycie leku

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne informacje dotyczące ekspozycji na leczenie EV+P u pacjentów włączonych do kohort DE/A i K badania *EV-103* (mediana czasu trwania, liczba podanych cykli).

Tabela 70. Ekspozycja na leczenie; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).

Parametr	Kohorta DE/A			Kohorta K	
	Interwencja: EV+P			Interwencja: EV+P	
Źródło danych	Hoimes 2023	Gupta 2023	Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b	O'Donnell 2023a	Friedlander 2023a, Friedlander 2023b
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020	47 mies., DCO 16.09.2022	62,1 mies., DCO 20.11.2023	14,8 mies., DCO 10.06.2022	17,6 mies.; DCO 16.09.2022
Liczba otrzymanych cykli leczenia, mediana (zakres)	9 cykli (1-34)	9 cykli	9 cykli EV+P (8 cykli EV i 8 cykli pembrolizumabu)	11,0 cykli (1-29).	12,0 cykli (1-34)
Czas leczenia, mediana (zakres) [mies.]	bd.	bd.	EV+P: 7,0 mies. (0,7-32,9), - dla EV: 6,4 mies. (0,7-32,9), - dla pembrolizumabu: 6,5 mies. (0,7-28,1)	9,0 mies. (0,6-26,1)	bd.

W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty DE/A, do daty odcięcia danych 20.11.2023, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 7,0 miesiąca dla terapii skojarzonej EV+P, w tym 6,4 miesiąca dla samego EV oraz 6,5 mies. dla samego pembrolizumabu. Mediana liczby cykli terapii otrzymanych przez pacjentów była równa 9 dla EV+P, 8 dla EV i 8 dla pembrolizumabu. Z kolei, przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla kohorty K (DCO 16.09.2022), mediana liczby cykli leczenia skojarzonego EV+P, którą podano chorym była równa 12.

6.3.2 Kolejne terapie przeciwnowotworowe

Informacje dotyczące kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego, otrzymanych po zakończeniu terapii EV+P, były dostępne jedynie dla kohorty DE/A – odpowiednie dane, zaczerpnięte z abstraktów konferencyjnych Gupta 2023 i Rosenberg 2024b zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 71. Kolejne terapie przeciwnowotworowe; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Gupta 2023, Rosenberg 2024b).

Parametr	Kohorta DE/A	
	Interwencja: EV+P	
Źródło danych	Gupta 2023	Rosenberg 2024b
Mediana okresu obserwacji, DCO	47 mies., DCO 16.09.2022	62,1 mies., DCO 20.11.2023
Kolejna terapia przeciwnowotworowa	Co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 60% pacjentów, w tym: 48,9%- leczenie systemowe,	Po zakończeniu leczenia, co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 27 (60,0%) pacjentów, w tym: leczenie systemowe (n=22, 48,9%),

Parametr	Kohorta DE/A	
	Interwencja: EV+P	
	8,9%- leczenie chirurgiczne 8,9%- radioterapię paliatywną	- radioterapia paliatywna (n=4, 8,9%), - leczenie chirurgiczne (n=4, 8,9%, w tym radykalna cystektomia [n=1], nefroureterektomia [n=1], kraniotomia [n=1], TURBT [n=1]), - inne (n=1, 2,2%, gemcytabina podawana dpoęcherzowo)
		Jako pierwszą kolejną linię leczenia systemowego pacjenci otrzymali następujące:
		- pembrolizumab (n=8, 17,8%, przyczyny zakończenia leczenia: AEs [n=4], progresja kliniczna lub radiologiczna, w ocenie badacza [n=3], decyzja pacjenta [n=1]; liczba otrzymanych cykli leczenia, zakres: 7-21), - terapia oparta na karboplatynie (n=5, 11,1%), - inne (n=4, 8,8%, w tym terapia oparta na cisplatynie [n=1], gemcytabina [n=1], erdafitynib [n=1] i inne [n=1]), - enfortumab wedotyny (n=3, 6,7%, przyczyny zakończenia leczenia: progresja radiologiczna w ocenie badacza [n=2], decyzja pacjenta [n=1], liczba otrzymanych cykli leczenia: zakres: 13-36) - sacituzumab govitecan (n=2, 4,4%)
Pierwsze kolejne leczenie systemowe	Najczęściej stosowane terapie drugiej linii to: - pembrolizumab (17,8%), - terapia oparta na karboplatynie (11,1%) - enfortumab wedotyny (6,7%)	

Do daty odcięcia danych 20 listopada 2023, co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 27 (60,0%) pacjentów, w tym leczenie systemowe zastosowano u 22 chorych, radioterapię paliatywną – u 4 pacjentów, a leczenie chirurgiczne – u 4 chorych. Do terapii systemowych, które były najczęściej stosowane w drugiej linii leczenia Ia/mUC (tj. jako pierwsza kolejna linia leczenia, po zakończeniu terapii EV+P) należały: pembrolizumab (n=8, 17,8%) i terapia oparta na karboplatynie (n=5, 11,1%).

6.4 Skuteczność kliniczna

W dostępnych źródłach dla kohort DE/A i K badania EV-103 zidentyfikowano dane dotyczące skuteczności klinicznej dla następujących okresów obserwacji:

- dla kohorty DE/A: analiza główna, z medianą obserwacji równą 24,9 miesiąca, DCO 13.10.2020 (źródło danych: publikacja *Hoimes 2023*, dodatkowe dane: *Friedlander 2021a*), uaktualniona analiza, z medianą obserwacji 47 mies., DCO 16.09.2022 (źródło danych: doniesienie *Gupta 2023*), uaktualniona analiza, z medianą obserwacji 62,1 mies., DCO 20.11.2023 (źródło danych: doniesienie *Rosenberg 2024a*);

- dla kohorty K: analiza główna, z medianą obserwacji równą 14,8 miesiąca, DCO 10.06.2022 (źródło danych: publikacje *O'Donnell 2023a* i *Milowsky 2024*, dodatkowe dane: dokument *EPAR Padcev 2024*), uaktualniona analiza, z medianą obserwacji 17,6 mies., DCO 16.09.2022 (źródło danych: *Friedlander 2023a*).

Dla obu kohort, zaplanowano przeprowadzenie głównej analizy skuteczności w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie (EV+P). Liczebność grupy chorych uwzględnionych w analizach wyniosła kolejno 45 chorych włączonych do kohorty DE/A oraz 76 pacjentów w kohorcie K.

Dla kohorty K, w ramach prowadzonych analiz, pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie, częściową lub całkowitą (ORR), w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji. Dodatkowo, zaplanowano analizę ORR prowadzoną według oceny badacza, a ponadto ocenę: czasu trwania odpowiedzi (DoR), przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS). W przypadku kohorty DE/A, głównym celem analizy była ocena bezpieczeństwa terapii skojarzonej EV+P, a skuteczność kliniczną oceniano w ramach analizy drugorzędowej. Do ocenianych punktów końcowych należały: odsetek pacjentów z potwierdzoną obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR), czas trwania odpowiedzi (DoR), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Definicje analizowanych punktów końcowych, wspólne dla obu analizowanych kohort, zaczerpnięto z pełnego protokołu badania *EV-103* (załącznik do publikacji *O'Donnell 2023a*). Informacje o punktach końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności klinicznej wraz z definicjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 72. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności (*Hoimes 2023*, *O'Donnell 2023a*).

Punkt końcowy	Definicja ¹	Uwagi
Obiektywna odpowiedź na leczenie, ORR (z ang. <i>Objective Response Rate</i>)	odsetek pacjentów z potwierdzoną częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, według kryteriów RECIST v1.1²	- odpowiedź na leczenie (CR, PR) uznawano za potwierdzoną, jeśli odpowiedź utrzymywała się po 4-5 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej - w obu kohortach zaplanowano ocenę odpowiedzi według badacza oraz BICR - dla kohorty K ORR, w ocenie BICR to pierwszorzędowy punkt końcowy, a ORR w ocenie badacza – drugorzędowy - dla kohorty DE/A ORR (ocena BICR oraz badacza) to drugorzędowe punkty końcowe

Punkt końcowy	Definicja ¹	Uwagi
Czas trwania odpowiedzi, DoR (z ang. <i>Duration of Response</i>)	■ czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), która została następnie potwierdzona, do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze³.	■ ocena badacza oraz BICR ■ drugorzędowy punkt końcowy ■ analiza w populacji pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie (częściową lub całkowitą)
Kontrola choroby, DCR (z ang. <i>Disease Control Rate</i>)	■ odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią częściową lub całkowitą, lub z chorobą stabilną, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1	■ ocena badacza oraz BICR ■ drugorzędowy punkt końcowy
Przeżycie wolne od progresji choroby, PFS (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>),	■ czas od rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej, obiektywnej progresji choroby (występującej podczas lub po zakończeniu leczenia, ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze⁴.	■ ocena badacza oraz BICR ■ drugorzędowy punkt końcowy
Przeżycie całkowite, OS (z ang. <i>Overall Survival</i>)	■ czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny	■ drugorzędowy punkt końcowy
Jakość życia, funkcjonowanie i obciążenie objawami oceniane z perspektywy pacjenta – tzw. punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>).	■ zmiana wyniku w kwestionariuszach EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 i BPI-SF, względem wartości wyjściowych⁵ ■ czas do uzyskania stabilnej poprawy, ocenianej na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i BPI-SF, definiowanej jako czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania istotnej klinicznie poprawy, utrzymującej się w ≥ 2 kolejnych ocenach⁵	■ ocena wyłącznie dla kohorty K (analiza eksploracyjna)

- 1 na podstawie protokołu (załącznik do publikacji O'Donnell 2023a);
- 2 pacjentów, u których co najmniej dwukrotnie nie wykonano oceny odpowiedzi w trakcie leczenia (pierwsze udokumentowanie odpowiedzi i jej potwierdzenie), traktowano jako chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź;
- 3 zasady cenzorowania danych. Dla pacjentów bez progresji, kontynuujących leczenie w momencie analizy, ucinano obserwację w momencie ostatniej oceny odpowiedzi, potwierdzającej brak progresji. W przypadku pacjentów rozpoczynających kolejną terapię przeciwnowotworową przed udokumentowaną progresją choroby, obserwację ucinano w momencie ostatniej oceny odpowiedzi przed rozpoczęciem nowej terapii. Dla pacjentów wykluczonych z badania przed udokumentowaną progresją, ucinano obserwację w momencie ostatniej oceny odpowiedzi, potwierdzającej brak progresji.
- 4 zasady cenzorowania takie same jak w przypadku DoR. Dla pacjentów bez oceny odpowiedzi, w trakcie leczenia, obserwację ucinano w dniu 1.
- 5 szczegółowe informacje na temat pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w analizie jakości życia przedstawiono w odpowiednim podrozdziale.

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” (DoR, PFS, OS) analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera, przy wyznaczaniu 95% przedziałów ufności wykorzystano uzupełniającą transformację logarytmiczną. ORR i DCR przedstawiano wraz z 95% przedziałami ufności, konstruowanymi przy wykorzystaniu metody Cloppera-Pearsona.

6.4.1 Odpowiedź na leczenie

W badaniu EV-103 (kohorty DE/A i K) potwierdzoną obiektywną odpowiedź na leczenie, ORR (z ang. *Objective Response Rate*) definiowano jako odsetek pacjentów z potwierdzoną częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Odpowiedź na leczenie (CR, PR) uznawano za potwierdzoną, jeśli utrzymywała się nadal po 4-5 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej.

Pacjentów, u których co najmniej dwukrotnie nie wykonano oceny odpowiedzi w trakcie leczenia (pierwsze udokumentowanie odpowiedzi i jej potwierdzenie), traktowano jako chorych bez odpowiedzi. Do parametrów uwzględnionych w analizie odpowiedzi na leczenie należały również: odsetki pacjentów z poszczególnymi kategoriami najlepszej odpowiedzi, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (odpowiedź całkowita [CR], odpowiedź częściowa [PR], choroba stabilna [StD], progresja choroby [PD]) i kontrola choroby, DCR (z ang. *Disease Control Rate*), tj. odsetek pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona CR, PR lub choroba stabilna. Wśród pacjentów z CR lub PR oceniano także czas trwania odpowiedzi, DoR (z ang. *Duration of Response*), mierzony od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), która została następnie potwierdzona, do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze. Ponadto, oceniano czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR, z ang. *Time To Reponse*).

W kohortach DE/A i K, ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez badaczy na podstawie wyników TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, po dożylnym podaniu środka kontrastującego. W wybranych przypadkach (np. w razie przeciwwskazań do podania kontrastu) dopuszczano wykonanie badania TK bez kontrastu lub badania MRI. Przez cały czas trwania badania powinien być wykonywany taki sam rodzaj badania i na nim należy opierać ocenę odpowiedzi. Zgodnie z planem, kolejne badania pod kątem oceny odpowiedzi wykonywano co 9 tygodni (+/- 7 dni) w pierwszym roku po rozpoczęciu leczenia, a następnie – co 12 tygodni (+/- 7 dni). Każde wystąpienie odpowiedzi na leczenie wymagało potwierdzenia zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, w kolejnym badaniu wykonywanym po 4-5 tygodniach. W kohorcie DE/A, w ramach analizy głównej (DCO 13.10.2020) nie zaplanowano centralnej oceny odpowiedzi, dostępne były jedynie wyniki oceny badacza, prowadzonej w opisany powyżej sposób, a dla dłuższych okresów obserwacji (DCO 16.09.2022 oraz 20.11.2023) w doniesieniach konferencyjnych *Gupta 2023* i *Rosenberg 2024a* przedstawiono wyniki oceny odpowiedzi na leczenie, według niezależnej, zaślepionej komisji (BICR). W kohorcie K, w prowadzonych analizach wersją podstawową była ocena odpowiedzi według BICR, a analizę prowadzoną według oceny badacza traktowano uzupełniająco.

6.4.1.1 Ocena BICR

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie według BICR, dla pacjentów leczonych EV+P, włączonych do kohort DE/A i K badania EV-103. Dla kohorty K dostępne były wyniki dla następujących okresów obserwacji: mediana 14,8 mies. (DCO 10.06.2022) oraz 17,6 mies. (DCO 16.09.2022). Ze strony kohorty DE/A, odnaleziono dane dla mediany obserwacji 47 mies. (DCO 16.09.2022) oraz 62,1 mies. (DCO 20.11.2023). We wcześniejszej analizie, przeprowadzonej przy

medianie obserwacji równej 24,9 mies. nie zaplanowano centralnej oceny ORR, jedynym sposobem analizy była ocena badacza w lokalnym ośrodku (zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji *Holmes 2023*).

Tabela 73. Odpowiedź na leczenie; ocena BICR; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (*Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b*).

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P		Kohorta K, EV+P		
	N=45		N=76		
Źródło danych	<i>Gupta 2023</i>	<i>Rosenberg 2024a, Ro- senberg 2024b</i>	<i>O'Donnell 2023a</i>	<i>Friedlander 2023a, Friedlander 2023b</i>	
Mediana okresu obserwacji, DCO	47 mies., DCO 16.09.2022	62,1 mies., DCO 20.11.2023	14,8 mies., DCO 10.06.2022	17,6 mies.; DCO 16.09.2022, DCO dla analizy czasu do ORR oraz analizy ORR w podgrupach: 10.06.2022	
ORR, n/N, % (95% CI)	33*/45 ¹ , 73,3% (58,1%, 85,4%),	33*/45, 73,3% (58,1%, 85,4%),	49 ² /76, 64,5% (52,7%; 75,1%)	49 ³ /76, 64,5% (52,7%; 75,1%)	
Najlepsza od- powiedź, n (%)	CR	7* (15,6%) ²	7* (15,6%)	8 (10,5%)	
	PR	bd.	26* (57,8%)	41 (53,9%)	
	StD	bd.	bd.	17 (22,4%)	
	PD	bd.	bd.	6 (7,9%)	
	Nie do oceny	bd.	bd.	3 (3,9%)	
	Nie wykonano badania oce- niającego	bd.	bd.	1 (1,3%)	
DCR, n/N, % (95% CI)	38*/45, 84,4% (70,5%, 93,5%)	38*/45, 84,4% (70,5%, 93,5%)	66/76, 86,8% (77,1%; 93,5%)	bd.	
Redukcja docelowych zmian nowotworowych, n/N (%)	bd.	bd.	67*/69 (97,1%)	bd.	
TTR, mediana (zakres) [mies.]	bd.	bd.	2,07 (1,1-6,6) [N=49]	2,07 (1,1-6,6) [N=49]	
DoR	l. zdarzeń ⁴	bd.	15	13	
	mediana (95% CI) [mies.]	22,1 (8,38; NE) [N=33]	22,1 (8,38; NE) [N=33]	NO (10,25; NE) [N=49]	NO (10,25; NE) [N=49]
	12-mies. DoR, % (95% CI)	63,9% (44,19%, 78,17%) [N=33]	63,9% (44,19%; 78,17%) [N=33]	65,4% [N=49]	65,6% [N=49]
	24-mies. DoR, % (95% CI)	bd.	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]	bd.	bd.
	36-mies. DoR, % (95% CI)	bd.	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]	bd.	bd.
	48-mies. DoR, % (95% CI)	bd.	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]	bd.	bd.

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
60-mies. DoR, % (95% CI)	bd.	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]	bd.	bd.
1 w dokumencie <i>EPAR Padcev 2024</i> podano następujące wyniki (jako DCO dla badania <i>EV-103</i> podano datę 10.06.2022): ocena BICR: ORR: 33 (73,3%) [95% CI: 58,1%; 85,4%], CR: 7 (15,6%), PR: 26 (57,8%), StD: 5 (11,1%), PD: 5 (11,1%), nie do oceny: 0 (0,0%), nie wykonano badania oceniającego: 2 (4,4%), DCR: 38 (84,4%) [95% CI: 70,5%; 93,5%]; ocena badacza: ORR: 33 (73,3%) [95% CI: 58,1%; 85,4%], CR: 10 (22,2%), PR: 23 (51,1%), StD: 9 (20,0%), PD: 1 (2,2%), nie do oceny: 0 (0,0%), nie wykonano badania oceniającego: 2 (4,4%), DCR: 42 (93,3%) [95% CI: 81,7%; 98,6%]; stopień zgodności pomiędzy oceną BICR i badacza: 95,3%; ORR, analiza w podgrupach, ocena BICR: podgrupy wyróżnione pod względem wieku: <65 lat: 8/12, 66,7% (34,9%, 90,1%), ≥65 lat: 25/33, 75,8% (57,7%, 88,9%); podgrupy wyróżnione pod względem płci: kobiety: 6/9, 66,7% (29,9%, 92,5%), mężczyźni: 27/36, 75,0% (57,8%, 87,9%); podgrupy wyróżnione pod względem stanu sprawności wg ECOG: 0: 12/15, 80,0% (51,9%, 95,7%), 1-2: 21/30, 70,0% (50,6%, 85,3%); podgrupy wyróżnione pod względem obecności przerzutów do wątroby: tak: 9/14, 64,3% (35,1%, 87,2%), nie: 24/31, 77,4% (58,9%, 90,4%), podgrupy wyróżnione pod względem ekspresji PD-L1: CPS <10: 11/18, 61,1% (35,7%, 82,7%), CPS ≥10: 12/15, 80,0% (51,9%, 95,7%); podgrupy wyróżnione pod względem liczby czynników ryzyka wg Bajorina: 0: 13/16, 81,3% (54,4%, 96,0%), 1: 20/29, 69,0% (49,2%, 84,7%); podgrupy wyróżnione pod względem dystrybucji przerzutów: zajęcie narządów wewnętrznych: 27/38, 71,1% (54,1%, 84,6%), tylko węzły chłonne: 6/7, 85,7% (42,1%, 99,6%); podgrupy wyróżnione pod względem lokalizacji guza pierwotnego: dolne drogi moczowe: 23/30, 76,7% (57,7%, 90,1%), górne drogi moczowe: 10/15, 66,7% (38,4%, 88,2%) (<i>EPAR Padcev 2024</i>); 2 poziom ekspresji nektyny-4 był zbliżony wśród pacjentów z odpowiedzią oraz u chorych, u których nie wystąpiła odpowiedź, odpowiednio: mediana: 260,0 (IQR: 200,0-297,0, zakres: 0-300), średnia: 239,4 (SD: 74,72) [N=47] vs mediana: 270,0 (IQR: 155,0-300,0, zakres: 0-300), średnia: 222,8 (SD: 98,15) [N=27]; 3 u 42 spośród 49 chorych odpowiedź zaobserwowano już w trakcie pierwszego badania (9 tydzień +/- 1 tydzień); 4 odpowiedź na leczenie bez progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny.				

W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji dla kohorty DE/A (mediana obserwacji: 62,1 mies.) odsetek pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiła potwierdzona odpowiedź na leczenie (ORR) był równy 73,3%, w tym odpowiedź całkowitą odnotowano u 15,6% chorych, a odpowiedź częściową – u 57,8% pacjentów. Kontrolę choroby, zdefiniowaną jako potwierdzona odpowiedź na leczenie (CR, PR) lub choroba stabilna, uzyskano u 84,4% chorych. W analizowanej kohorcie, wśród 33 pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie EV+P, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 22,1 miesiąca (95% CI: 8,38; NE). Prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej rok oszacowano na 63,9%, a przez co najmniej 2, 3, 4 lub 5 lat – na 47,0%.

Z kolei, w najbardziej aktualnej analizie dla kohorty K odnotowano następujące wyniki: odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie EV+P był równy 64,5%, przy czym potwierdzona CR wystąpiła u 10,5% chorych, a potwierdzona PR – u 53,9% pacjentów. U 22,4% chorych jako najlepszą odpowiedź uzyskano chorobę stabilną, u 7,9% – progresję choroby, a u pozostałych 5,3% osób ocena nie była możliwa. Należy zauważyć, że u 42 spośród 49 chorych z ORR (85,7%), odpowiedź zaobserwowano już na pierwszej zaplanowanej wizycie po rozpoczęciu leczenia (po 9. tygodniach +/- 1 tydzień). Wśród 49 chorych, u których wystąpiła ORR, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była równa 2,07 miesiąca (zakres: 1,1-6,6), a mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. U 65,6% chorych odpowiedź na leczenie EV+P utrzymywała się przez ≥ 12 miesięcy.

6.4.1.1.1 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące analizy ORR (ocena BICR) w podgrupach – dane zaczerpnięto z publikacji *O'Donnell 2023a*, prezentującej wyniki analizy głównej dla kohorty K, dla mediany obserwacji równej 14,8 mies.

Tabela 74. Odpowiedź na leczenie; ocena BICR; analiza w podgrupach; EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (*O'Donnell 2023a*).

Podgrupa		Kohorta K, N=76 n/N, % (95% CI)
Źródło danych		<i>O'Donnell 2023a</i>
Mediana okresu obserwacji, DCO		14,8 mies., DCO 10.06.2022
<u>ORR</u>		
Wiek	<65 lat	11/17, 64,7% (38,3%; 85,8%)
	≥65 lat	38/59, 64,4% (50,9%; 76,4%)
Płeć	Kobiety	13/22, 59,1% (36,4%; 79,3%)
	Mężczyźni	36/54, 66,7% (52,5%; 78,9%)
Rasa	Biała	41/61, 67,2% (54,0%; 78,7%)
	Inna niż biała	8/15, 53,3% (26,6%; 78,7%)
Stan sprawności wg ECOG	0	22/33, 66,7% (48,2%; 82,0%)
	1-2	27/43, 62,8% (46,7%; 77,0%)
Obecność przerzutów do wątroby	Tak	7/13, 53,8% (25,1%; 80,8%)
	Nie	42/63, 66,7% (53,7%; 78,0%)
Ekspresja PD-L1	CPS <10	27/44, 61,4% (45,5%; 75,6%)
	CPS ≥10	21/31, 67,7% (48,6%; 83,3%)
Liczba czynników ryzyka wg Bajorina	0	16/25, 64,0% (42,5%; 82,0%)
	1	33/51, 64,7% (50,1%; 77,6%)
Dystrybucja przerzutów	Zajęcie narządów wewnętrznych	42/64, 65,6% (52,7%; 77,1%)
	Tylko węzły chłonne	7/10, 70,0% (34,8%; 93,3%)
Lokalizacja guza pierwotnego	Dolne drogi moczowe	31/46, 67,4% (52,0%; 80,5%)
	Górne drogi moczowe	18/30, 60,0% (40,6%; 77,3%)

We wszystkich podgrupach uwzględnionych w analizie odsetki chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie EV+P wynosiły od 53,3% do 70,0%. Potwierdzoną ORR odnotowano u 53,8% chorych z obecnymi przerzutami do wątroby i u 65,6% pacjentów z zajęciem narządów wewnętrznych. W dopełniających subpopulacjach pacjentów bez przerzutów do wątroby oraz z zajęciem wyłącznie węzłów chłonnych było to kolejno: 66,7% oraz 70,0% pacjentów. Aktywność terapii EV+P w zakresie występowania

potwierdzonej odpowiedzi na leczenie utrzymywała się niezależnie od ekspresji PD-L1 (CPS < 10 vs CPS ≥ 10: 61,4% vs 67,7%), lokalizacji guza pierwotnego (dolne drogi moczowe vs górne drogi moczowe: 67,4% vs 60,0%) i liczby czynników ryzyka wg Bajorina (0 vs 1: 64,0% vs 64,7%). Ogółem, wyniki analizy w podgrupach, były spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej (kohorta K; ORR: 64,5%), wysoką skuteczność leczenia skojarzonego EV+P w zakresie ORR obserwowano we wszystkich ocenianych podgrupach, bez względu na obecność wybranych czynników prognostycznych.

6.4.1.2 Ocena badacza

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie według badacza, prowadzonej wśród pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, włączonych do kohort DE/A i K (badanie EV-103).

Tabela 75. Odpowiedź na leczenie; ocena badacza; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, EPAR Padcev 2024, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b).

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P N=45	Kohorta K, EV+P N=76
Źródło danych	Hoimes 2023	EPAR Padcev 2024
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020	14,8 mies., DCO 10.06.2022
ORR, n/N, % [95% CI]	33 ¹ /45, 73,3% (58,1%; 85,4%)	47/76 ² , 61,8% (50,0%, 72,8%)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	CR	7 (15,6%)
	PR	26 (57,8%)
	StD	bd.
	PD	7 (9,2%)
	Nie do oceny	2 (2,6%)
	Nie wykonano badania oceniającego	1 (1,3%)
DCR, n/N, % (95% CI)	42*/45, 93,3%	66/76, 86,8% (77,1%, 93,5%)
Redukcja docelowych zmian nowotworowych, n/N (%)	40*/43 (93%) [^]	bd.
TTR, mediana (zakres) [mies.]	2,1 (1,4-4,2 [^]) [N=33]	bd.
DoR	l. zdarzeń	14 ³
	mediana (95% CI) [mies.]	25,6 ⁴ (8,28; NE) [N=33]
	12-mies. DoR, % (95% CI)	63,6% (43,9%; 77,9%) ⁵ [N=33] [^]

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P N=45	Kohorta K, EV+P N=76
24-mies. DoR, % (95% CI)	50,3% (27,4%; 69,4%) ⁵ [N=33] [^]	bd.

[^] źródło danych: *Friedlander 2021a, Friedlander 2021b*;

1 29/33 odpowiedzi (87,9%) zaobserwowano na pierwszej wizycie zaplanowanej w celu oceny odpowiedzi (9. tydzień +/- 1 tydzień);

2 stopień zgodności pomiędzy przedstawioną poniżej oceną badacza i oceną BICR (podstawowa wersja analizy): 86,7%.

3 zdarzenie: odpowiedź bez progresji lub zgonu; całkowita liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie: n=33;

4 mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.;

5 w analizie uwzględniono 33 pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w tym 12 chorych (36,4%) z trwającą odpowiedzią; 15 chorych (45,5%), u których wystąpił zgon (14 pacjentów zmarło po wystąpieniu progresji choroby, jeden pacjent zmarł po ucięciu obserwacji) oraz 6 chorych (18,2%), których obserwację ucięto ze względu na rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (u 2 pacjentów odnotowano CR po przebiegu operacji, z założeniem radykalnym).

W kohorcie DE/A odnotowano następujące wyniki: w analizie skuteczności przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 24,9 miesiąca, odsetek pacjentów, u których zaobserwowano potwierdzoną odpowiedź na leczenie EV+P był równy 73,3% (CR: 15,6%, PR: 57,8%). U 29 spośród 33 chorych z CR lub PR (87,9%), wystąpienie odpowiedzi odnotowano już na pierwszej zaplanowanej wizycie po rozpoczęciu leczenia (po 9. tygodniach +/- 1 tydzień). Kontrolę choroby, w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej, lub choroby stabilnej, uzyskano u 93,3% chorych leczonych EV+P. W analizowanej kohorcie, wśród 33 chorych z odpowiedzią na leczenie EV+P, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była równa 2,1 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi – 25,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 63,6%, a przez co najmniej 24 miesiące – na 50,3%.

Z kolei, w kohorcie K, potwierdzoną odpowiedź na leczenie EV+P według badacza odnotowano u 61,8% chorych, w tym CR – u 11,8%, a PR – u 50,0% pacjentów. Kontrolę choroby, w postaci odpowiedzi całkowitej lub częściowej albo stabilizacji choroby, uzyskano u 86,8% pacjentów leczonych EV+P. Uzyskane wyniki (analiza ORR w ocenie badacza) były spójne z podstawową wersją analizy ORR, prowadzonej według oceny BICR, a stopień zgodności wyniósł 86,7%.

6.4.1.2.1 Analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne wyniki dotyczące analizy ORR (ocena badacza) w podgrupach – dane zaczerpnięto z publikacji *Hoimes 2023*, prezentującej wyniki analizy głównej dla kohorty DE/A, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 24,9 mies.

Tabela 76. Odpowiedź na leczenie; ocena badacza; analiza w podgrupach; EV+P; kohorta DE/A, badanie EV-103 (*Hoimes 2023*).

Podgrupa	Kohorta DE/A n/N, % (95% CI)
Źródło danych	<i>Hoimes 2023</i>

Podgrupa		Kohorta DE/A n/N, % (95% CI)
Mediana okresu obserwacji, DCO		24,9 mies., DCO 13.10.2020
<u>ORR</u>		
Wiek	<65 lat	9/12, 75% (42,8%, 94,5%)
	≥65 lat	24/33, 73% (54,5%, 86,7%)
Płeć	Kobiety	6/9, 67% (29,9%, 92,5%)
	Mężczyźni	27/36, 75% (57,8%; 87,9%)
Stan sprawności wg ECOG	0	13/15, 87% (59,5%, 98,3%)
	1-2	20/30, 67% (47,2%, 82,7%)
Dystrybucja przerzutów	Tylko węzły chłonne	6/7, 86% (42,1%, 99,6%)
	Zajęcie narządów wewnętrznych	27/38, 71% (54,1%, 84,6%)
Obecność przerzutów w wątrobie	Tak	8/14, 57,1% (28,9%, 82,3%)
	Nie	25/31, 81% (62,5%, 92,5%)
Ekspresja PD-L1	CPS <10	11/18, 61,1% (35,7%, 82,7%)
	CPS ≥10	11/14, 78,6% (49,2%, 95,3%)
	Nieemożliwe do oceny	11*/13, 84,6% (54,6%; 98,1%)
Lokalizacja guza pierwotnego	Górne drogi moczowe	11/15, 73,3% (44,9%, 92,2%)
	Dolne drogi moczowe	22/30, 73% (54,1%, 87,7%)

Wyniki analizy w podgrupach potwierdzały skuteczność leczenia skojarzonego EV+P zaobserwowaną w populacji ogólnej (kohorta DE/A; ORR: 73,3%), a odsetki chorych z odpowiedzią wynosiły od 57,1% do 87%. Pomimo pewnych różnic w wielkości efektu, skuteczność terapii EV+P w zakresie ORR obserwowano niezależnie od obecności wybranych czynników klinicznych. W podgrupach chorych z niską ekspresją PD-L1, CPS <10, z guzem pierwotnym zlokalizowanym w górnych drogach moczowych i z zajęciem narządów wewnętrznych, odsetki pacjentów z ORR były równe odpowiednio: 61,1%, 73,3% oraz 71%, a w dopełniających subpopulacjach (z wysoką ekspresją PD-L1, z guzem pierwotnym zlokalizowanym w dolnych drogach moczowych i z przerzutami ograniczonymi do węzłów chłonnych) było to kolejno: 78,6%, 73% oraz 86%. Stosunkowo wysoki odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią częściową lub całkowitą zaobserwowano również w obciążonej niekorzystnym rokowaniem subpopulacji chorych z obecnymi przerzutami do wątroby (ORR: 57,1%). Nie odnotowano różnic w zakresie skuteczności enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w zależności od wieku pacjenta (< 65 lat vs ≥ 65 lat: 75% vs 73%).

6.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Do punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności EV+P w badaniu *EV-103* (kohorty DE/A i K) należało przeżycie wolne od progresji choroby, PFS (z ang. *Progression-Free Survival*). PFS definowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej, obiektywnej progresji choroby (występującej podczas lub po zakończeniu leczenia, ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze.

Dla kohorty DE/A, odnaleziono następujące wyniki: analiza główna (DCO 13.10.2020) – wyniki oceny PFS według badacza (publikacja *Hoimes*), dla dłuższych okresów obserwacji (DCO 16.09.2022, DCO 10.06.2022) – wyniki oceny PFS według BICR (doniesienia konferencyjne *Gupta 2023* i *Rosenberg 2024a* z posterem *Rosenberg 2024b*). W przypadku kohorty K, dla obu analiz (analiza pierwotna, DCO 10.06.2022 [*O'Donnell 2023a*], analiza uaktualniona, DCO 16.09.2022 [*Friedlander 2023a* + prezentacja *Friedlander 2023b*]) dostępne były wyniki dla PFS w ocenie BICR.

Dostępne dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) pacjentów włączonych do kohort DE/A i K (badanie *EV-103*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie *EV-103* (*Hoimes 2023*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, *O'Donnell 2023a*, *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*).

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P			Kohorta K, EV+P		
	N=45			N=76		
Źródło danych	<i>Hoimes 2023</i>	<i>Gupta 2023</i>	<i>Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b</i>	<i>O'Donnell 2023a</i>	<i>Friedlander 2023a, Friedlander 2023b</i>	
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020	47 mies., DCO 16.09.2022	62,1 mies., DCO 20.11.2023	14,8 mies., DCO 10.06.2022	17,6 mies.; DCO 16.09.2022	
Sposób oceny	ocena badacza	ocena BICR	ocena BICR	ocena BICR	ocena BICR	
PFS	I. zdarzeń	23	bd.	25	31	33
	mediana (95% CI) [mies.]	12,3 (7,98; NE)	12,7 (6,11; NE)	12,7 (6,11; NE)	NO (8,31; NE)	NO (8,31; NE)
	6-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	bd.	73,8%	73,8% (62,01%, 82,42%)
	12-mies. PFS, % (95% CI)	52,1% (35,5%; 66,2%)^	55,0% (38,84%; 68,58%)	55,0% (38,84%; 68,58%)	55,1% (41,84%; 66,48%)	54,5% (41,74%; 65,61%)
	24-mies. PFS, % (95% CI)	45,5% (29,1%; 60,6%)^	bd.	41,1% (25,69%; 55,88%)	bd.	bd.
	36-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	38,2% (23,10%; 53,08%)	bd.	bd.

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P N=45			Kohorta K, EV+P N=76	
48-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	38,2% (23,10%; 53,08%)	bd.	bd.
60-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	38,2% (23,10%; 53,08%)	bd.	bd.

[^] źródło danych: *Friedlander 2021a, Friedlander 2021b*;

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 13.10.2020, wśród chorych leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem odnotowano 23 zdarzenia PFS (progresja choroby lub zgon). Mediana PFS (w ocenie badacza) wyniosła 12,3 miesiąca (95% CI: 7,98; NE), 12-miesięczne PFS oszacowano na 52,1%, a 24-miesięczne PFS – na 45,5%. W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji (mediana obserwacji: 62,1 mies., DCO 20.11.2023), mediana PFS (ocena BICR) wyniosła 12,7 miesiąca (95% CI: 6,11; NE). Prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. progresji choroby lub zgonu) po roku oszacowano na 55,0%, po 2 latach – na 41,1%, a po 3, 4 i 5 latach – na 38,2%.

W kohorcie K, w analizie pierwotnej (mediana obserwacji: 14,8 mies., DCO 10.06.2022) odnotowano następujące wyniki: wśród chorych leczonych EV+P, do daty odcięcia danych wystąpiło 31 zdarzeń progresji lub zgonu, mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia oszacowano na 73,8%, po 6 miesiącach i 55,1% po 12 miesiącach. W analizie uaktualnionej, uwzględniającej dodatkowe 3 miesiące obserwacji odnotowano bardzo zbliżone wyniki.

6.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

Zarówno w kohorcie DE/A, jak i w kohorcie K, w ramach prowadzonych analiz skuteczności klinicznej EV+P zaplanowano ocenę przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*). OS mierzono jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny. Obserwację pacjentów bez potwierdzonego zgonu cenzorowano dla ostatniej daty, dla której wiadome było, że pacjent żył.

Dostępne wyniki dot. oceny przeżycia całkowitego pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem włączonych do kohort DE/A i K przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 78. Przeżycie całkowite (OS); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b).

Punkt końcowy	Kohorta DE/A, EV+P			Kohorta K, EV+P		
	N=45			N=76		
Źródło danych	Hoimes 2023	Gupta 2023	Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b	O'Donnell 2023a	Friedlander 2023a, Friedlan- der 2023b	
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020	47 mies., DCO 16.09.2022	62,1 mies., DCO 20.11.2023	14,8 mies., DCO 10.06.2022	17,6 mies.; DCO 16.09.2022	
PFS	I. zdarzeń	20	bd.	25	20	23
	mediana (95% CI) [mies.]	26,1 (15,74; NE)	26,1 (15,51; NE)	26,1 (15,5; NE)	22,3 (19,09; NE) ¹	NO (21,39; NE)
	6-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	bd.	88,2%	88,2% (78,48%, 93,65%)
	12-mies. PFS, % (95% CI)	83,5% (68,5%; 91,8%)^	83,4% (68,25%; 91,72%)	83,4% (68,25%; 91,72%)	80,7% (69,42%; 88,13%)	81,5% (70,78%, 88,61%)
	24-mies. PFS, % (95% CI)	56,3% (39,8%, 69,9%)^	bd.	56,4% (40,03%; 69,91%)	bd.	bd.
	36-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	49,1% (33,16%; 63,15%)	bd.	bd.
	48-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	44,1% (28,76%; 58,48%)	bd.	bd.
	60-mies. PFS, % (95% CI)	bd.	bd.	41,5% (26,45%; 55,99%)	bd.	bd.

[^] źródło danych: Friedlander 2021a, Friedlander 2021b;

¹ w momencie odcięcia danych: 54 pacjentów pozostawało w obserwacji pod kątem przeżycia całkowitego.

W kohorcie DE/A, w najbardziej aktualnej analizie (mediana obserwacji równa 62,1 mies.) zaobserwowano następujące wyniki: do daty odcięcia danych zdarzenie (zgon) wystąpiło u 25 pacjentów leczonych EV+P, a mediana przeżycia całkowitego była równa 26,1 miesiąca (95% CI: 15,5; NE). Oszacowane prawdopodobieństwa przeżycia co najmniej roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia EV+P wynosiły, odpowiednio: 83,4% oraz 56,4%, 49,1%, 44,1% i 41,5%.

Z kolei, w analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji dla kohorty K (mediana obserwacji: 17,6 mies.) odnotowano wystąpienie 23 zgonów wśród leczonych pacjentów. Mediana OS nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwa przeżycia przez co najmniej 6 i 12 miesięcy oszacowano kolejno na 88,2% oraz 81,5%.

6.4.4 Jakość życia (QoL)

W kohorcie DE/A, w ramach prowadzonych analiz skuteczności klinicznej terapii EV+P, nie zaplanowano oceny jakości życia leczonych pacjentów. Z kolei, w przypadku kohorty K, analiza jakości życia (QoL)

z perspektywy chorego (tzw. punkty końcowe oceniane przez pacjenta, PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*) należała do eksploracyjnych punktów końcowych. Dane dot. metodyki przeprowadzonych analiz oraz uzyskane wyniki były dostępne w publikacji *Milowsky 2024* (dane dla DCO 10.06.2022).

Zgodnie z planem badania, jakość życia, funkcjonowanie i obciążenie objawami chorobowymi oceniano w oparciu o wyniki dwóch zwalidowanych kwestionariuszy, wypełnianych przez pacjenta EORTC QLQ-C30 (*the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire–Core Questionnaire*) oraz BPI-SF (*Brief Pain Inventory Short Form*). Dodatkowo, przeprowadzono ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Analizę PROs prowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy w momencie oceny wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie z zadanych kwestionariuszy.

Narzędzie EORTC QLQ-C30 to kwestionariusz składający się z 30 pytań oceniających różne aspekty jakości życia pacjentów onkologicznych. Na podstawie udzielanych przez pacjentów odpowiedzi na pytania analizowano następujące aspekty QoL: funkcjonowanie chorego w zakresie 5 domen funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne), nasilenie objawów chorobowych w odniesieniu do 9 domen dot. wybranych objawów (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszność, bezsenność, spadek apetytu, zaparcia, biegunka i trudności finansowe) oraz ogólna jakość życia/stan zdrowia (GHS/QoL). Dla wszystkich domen, uzyskane wyniki przekształcano na punktację w skali od 0 do 100 punktów. Dla skal dotyczących występowania objawów, wyższy wynik punktowy wskazuje na większe obciążenie objawami chorobowymi. Dla domen funkcjonalnych oraz GHS/QoL, wyższy wynik punktowy oznacza lepsze funkcjonowanie lub jakość życia. Predefiniowane punkty odcięcia dla minimalnych klinicznie istotnych różnic jakości życia ocenianej na podstawie skal kwestionariusza EORTC QLQ-C30 to: zmiana o 10 punktów względem wartości wyjściowej dla danego pacjenta (wskazująca na umiarkowaną zmianę) oraz zmiana średniego wyniku dla ocenianej kohorty o około 5-10 punktów (niewielka/umiarkowana zmiana).

Narzędzie BPI-SF to kwestionariusz oceniający nasilenie bólu i jego wpływ na funkcjonowanie chorego, z uwzględnieniem: najsilniejszego, najłżejszego i średniego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, lokalizacji bólu, stosowanego leczenia przeciwbólowego oraz zakłócającego wpływu występujących dolegliwości na codzienne funkcjonowanie. Nasilenie bólu (najsilniejszy, najłżejszy i średni ból w ciągu ostatnich 24 godzin i nasilenie dolegliwości w chwili obecnej) oraz zakłócenie funkcjonowania przez występujące objawy (wpływ na ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, relacje z innymi ludźmi, pracę, korzystanie z życia i sen) oceniane są w skali od 0 do 10 punktów, a wyższy wynik punktowy oznacza większe

nasilenie bólu lub większy wpływ występujących dolegliwości na funkcjonowanie. Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku punktowego w kwestionariuszu BPI-SF to zmiana o co najmniej 2 punkty.

Zgodnie z planem, pacjenci powinni wypełniać kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i BPI-SF w następujących punktach czasowych: w momencie oceny wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia, następnie raz na tydzień w 1, 2 i 3 cyklu leczenia, później raz na cykl do czasu zakończenia leczenia oraz na każdej kolejnej wizycie obserwacyjnej (tj. co 9 tygodni w pierwszym roku po rozpoczęciu leczenia, a później co 12 tygodni).

W ocenie zmian PROs na przestrzeni czasu wykorzystano model mieszany dla powtarzalnych pomiarów (MMRM, z ang. *Mixed Model for Repeated Measures*). Wyniki analiz dla skal EORTC QLQ-C30 i BPI-SF przedstawiono jako średnią różnicę pomiędzy wartością wyjściową i wynikiem uzyskanym po rozpoczęciu leczenia, wyznaczoną za pomocą metody najmniejszych kwadratów (LS, z ang. *Least Squares*) oraz błąd standardowy, bez dopasowania dla wielokrotnych porównań. W uzupełnieniu brakujących danych zastosowano podejście wykorzystujące wszystkie dostępne obserwacje, z założeniem takiego samego rozkładu dla brakujących jak dla obserwowanych danych. Zaplanowano przeprowadzenie analiz w predefiniowanych punktach czasowych: po 8, 12, 24 i 51 tygodniach, jednak ze względu na ograniczoną dostępność danych odstąpiono od wykonania analizy po 51 tygodniach.

Wyjściowo, odpowiedź na co najmniej jedno pytanie w dowolnym z zadanych kwestionariuszy udzieliło 65 pacjentów leczonych EV+P (populacja uwzględniona w analizie PROs). Odsetek pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30 był równy 85,5% wyjściowo (65/76) i utrzymywał się na poziomie $\geq 67,0\%$ w okresie do 24 tygodni obserwacji, dla kwestionariusza BPI-SF było to 81,6% chorych (62/76) wyjściowo oraz $\geq 73,0\%$ chorych do 24 tygodni obserwacji.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne informacje dotyczące wartości średnich zmian wyników punktowych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, ocenionych w 8, 12 i 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia EV+P, względem wartości wyjściowych.

Tabela 79. Średnia zmiana jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).

Kwestionariusz EORTC QLQ-C300: oceniana domena	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	Kohorta K, EV+P, N=65 ¹
		Zmiana w okresie do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia
Ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QOL)	64,5 (23,9)	W analizowanym okresie obserwacji ogólny stan zdrowia/jakość życia utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie:

Kwestionariusz EORTC QLQ-C300: oceniana domena	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	Kohorta K, EV+P, N=65 ¹	
		Zmiana w okresie do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia	
		- średnia zmiana (SE) po 8 tyg. względem wartości wyjściowej: -0,82 (2,73)² - średnia zmiana (SE) po 12 tyg. względem wartości wyjściowej: -1,88 (2,50)² - średnia zmiana (SE) po 24 tyg. względem wartości wyjściowej: 1,59 (2,84)²	
Funkcjonowanie fizyczne	74,1 (23,2)	niewielkie do umiarkowanego, przejściowe pogorszenie funkcjonowania obserwowane po około 3 tyg., następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego³	
Pełnienie ról społecznych	70,0 (30,9)	niewielkie do umiarkowanego, przejściowe pogorszenie funkcjonowania obserwowane po około 3 tyg., następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego³	
Funkcjonowanie emocjonalne	77,2 (19,7)	- niewielka do umiarkowanej poprawa po 8 tyg.: średnia zmiana (SE) względem wartości wyjściowej: 5,96 (2,35) - klinicznie istotna poprawa po 24 tyg.: średnia zmiana (SE) względem wartości wyjściowej: 10,20 (2,43)	
Funkcjonowanie poznawcze	86,4 (15,6)	brak danych	
Funkcjonowanie społeczne	79,0 (23,1)	niewielkie do umiarkowanego, przejściowe pogorszenie funkcjonowania obserwowane po około 3 tyg., następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego³	
Zmęczenie	34,5 (28,5)	pogorszenie obserwowane po około 3 tyg., następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego³	
Nudności, wymioty	10,0 (22,6)	brak danych	
Ból	32,8 (32,4)	W analizowanym okresie obserwacji zaobserwowano poprawę w zakresie dolegliwości bólowych, która po 12 i 24 tyg. obserwacji osiągnęła istotność kliniczną: - średnia zmiana (SE) po 8 tyg. względem wartości wyjściowej: -8,05 (3,42)² - średnia zmiana (SE) po 12 tyg. względem wartości wyjściowej: -14,41 (3,14)² - średnia zmiana (SE) po 24 tyg. względem wartości wyjściowej: -14,99 (3,56)²	
Duszność	14,4 (20,4)	pogorszenie obserwowane po około 3 tyg., następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego³	
Zaburzenia snu	33,8 (32,5)	Klinicznie istotna poprawa w zakresie zaburzeń snu: - średnia zmiana (SE) po 12 tyg. względem wartości wyjściowej: -12,95 (3,47)² - średnia zmiana (SE) po 24 tyg. względem wartości wyjściowej: -15,22 (3,92)²	
Spadek apetytu	27,2 (35,5)	pogorszenie obserwowane po około 3 tyg., następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego³	

Kwestionariusz EORTC QLQ-C300: oceniana domena	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	Kohorta K, EV+P, N=65 ¹
		Zmiana w okresie do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia
Zaparcia	19,5 (24,2)	Niewielka do umiarkowanej poprawa w zakresie występowania zaparć: - średnia zmiana (SE) po 12 tyg. względem wartości wyjściowej: -9,14 (3,02)² - średnia zmiana (SE) po 24 tyg. względem wartości wyjściowej: -8,01 (3,54)²
Biegunka	8,7 (21,5)	istotne klinicznie pogorszenie obserwowane po około 3 tyg. (12,57 [SE: 2,73]), następnie powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego

- 1 liczebność grupy uwzględnionej w analizie PROs, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie w dowolnym z analizowanych kwestionariuszy;
- 2 średnia zmiana względem wartości wyjściowej, z dopasowaniem (w modelu uwzględniono stosowane leczenie i czas, wyjściowy wynik PROs, obecność przerzutów do wątroby, i stan sprawności wg ECOG), obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów (LS, z ang. *Least Squares*). Klinicznie istotna różnica: zmiana wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej;
- 3 wnioski przedstawione przez autorów badania, zgodne z danymi przedstawionymi na wykresach zamieszczonych w publikacji.

Ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QoL) oceniany według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie przez większość analizowanego okresu obserwacji. Po 3 tygodniach odnotowano przejściowe pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, jednak następnie nastąpił powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego i po 24 tygodniach obserwacji średnia zmiana wyniku dla GHS/QoL względem wartości wyjściowej była równa 1,59 pkt. (SE: 2,84). W zakresie funkcjonowania emocjonalnego zaobserwowano pewną poprawę, widoczną już po 8 tygodniach obserwacji (średnia zmiana: 5,96 pkt. [SE: 2,35]), po 24 tygodniach obserwowana zmiana osiągnęła istotność kliniczną (średnia zmiana: 10,20 pkt. [SE: 2,43]). W odniesieniu do pozostałych domen funkcjonalnych, podczas leczenia EV+P zaobserwowano pewne zmiany w zakresie funkcjonowania chorych (w tym przejściowe, niewielkie do umiarkowanego pogorszenie z następującym powrotem do stanu zbliżonego do wyjściowego), jednak w całym analizowanym okresie obserwacji funkcjonowanie pacjentów utrzymywało się na zbliżonym poziomie, a obserwowane wahania nie były istotne klinicznie.

Wyjściowo, dolegliwości bólowe należały do najbardziej obciążających dla pacjentów objawów. Po rozpoczęciu leczenia EV+P zaobserwowano poprawę w zakresie występujących objawów, a po 12 i 24 tygodniach obserwacji poprawa w zakresie odczuwania bólu osiągnęła istotność kliniczną; średnia zmiana po 12 tyg. była równa: -14,41 pkt. (SE: 3,14), a po 24 tyg.: -14,99 pkt. (3,56). W analizowanym okresie obserwacji odnotowano również istotną klinicznie poprawę w zakresie występujących zaburzeń snu, a średnia zmiana po 24 tyg. obserwacji względem wartości wyjściowej wyniosła -15,22 pkt. (SE: 3,92). Ponadto, podczas leczenia EV+P zaobserwowano pewną poprawę w odniesieniu do występowania zaparć, jednak wspomniana zmiana nie osiągnęła istotności klinicznej, średnia zmiana po 24 tyg. względem wartości wyjściowej: -8,01 pkt. (SE: 3,54). Po około 3 tygodniach zaobserwowano istotne klinicznie

pogorszenie w zakresie występowania biegunki (12,57 pkt. [SE: 2,73]), jednak następnie odnotowano powrót do stanu zbliżonego do wyjściowego. Dla pozostałych domen EORTC QLQ-C30 dotyczących występowania objawów, występowały pewne zmiany występujące w trakcie leczenia EV+P, jednak obserwowane wahania nie osiągnęły istotności klinicznej.

W kolejnej tabeli zebrano informacje dotyczące wartości średnich zmian wyników punktowych w kwestionariuszu BPI-SF, w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia EV+P, względem wartości wyjściowych.

Tabela 80. Średnia zmiana jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza BPI-SF w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).

Kwestionariusz BPI-SF: oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65 ¹	
	Wynik wyjściowy, średnia (SD)	Zmiana w okresie do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia
Najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin	Liczebność grupy uwzględnionej w analizie: N=62 ■ brak/łagodny ból²: 34 (54,8%) ■ umiarkowany ból³: 11 (17,7%) ■ poważny ból⁴: 17 (27,4%)	■ po 24 tyg. obserwowano klinicznie istotną poprawę względem wartości wyjściowej: -2,07 (SE: 0,37)⁵
Średni ból w ciągu ostatnich 24 godzin	brak danych	■ od 8 do 24 tyg. obserwowano utrzymującą się poprawę względem wartości wyjściowej: -0,66 (SE: 0,30) do -1,38 (SE: 0,31)⁵
Wpływ dolegliwości bólowych na funkcjonowanie	brak danych	■ od 8 do 24 tyg. obserwowano utrzymującą się poprawę względem wartości wyjściowej: -0,52 (SE: 0,32) do -1,32 (SE: 0,33)⁵
Natężenie bólu	brak danych	■ od 8 do 24 tyg. obserwowano utrzymującą się poprawę względem wartości wyjściowej: -0,62 (SE: 0,29) do -1,16 (SE: 0,30)⁵

1 liczzebność grupy uwzględnionej w analizie PROs; wyjściowo kwestionariusz BPI-SF wypełniło 62 chorych.

2 od 0 do 4 punktów;

3 od 5 do 6 punktów;

4 od 7 do 10 punktów.

5 średnia zmiana względem wartości wyjściowej, z dopasowaniem (w modelu uwzględniono stosowane leczenie i czas, wyjściowy wynik PROs, obecność przerzutów do wątroby, i stan sprawności wg ECOG), obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów (LS, z ang. *Least Squares*). Klinicznie istotna różnica: zmiana wyniku o ≥ 2 punkty względem wartości wyjściowej;

Wyjściowo, wśród 62 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz BPI-SF jako najgorszy ból występujący w ciągu ostatnich 24 godzin 17,7% chorych (n=11) wskazało umiarkowany ból, 27,4% (n=17) – poważny ból, a pozostałe 54,2% pacjentów (n=34) raportowało brak lub łagodne nasilenie bólu. Po rozpoczęciu leczenia EV+P, po 24 tygodniach obserwacji, zaobserwowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia najgorszego bólu z ostatnich 24 godzin, względem wartości wyjściowej: -2,07 pkt. (SE: 0,37). Ponadto, po 24 tygodniach obserwacji odnotowano pewną poprawę w odniesieniu do: średniego nasilenia bólu w ciągu ostatnich 24 godzin (średnia zmiana: -1,38 [SE: 0,31]), natężenia bólu (średnia zmiana: -1,16 [SE: 0,30]) oraz wpływu dolegliwości bólowych na funkcjonowanie (średnia zmiana: -1,32 [SE: 0,33]).

Na podstawie wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy BPI-SF, autorzy zbierali również informacje dotyczące stosowania leków opioidowych przez chorych uwzględnionych w analizie (wyjściowo oraz do 24 tygodni obserwacji) – dostępne dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 81. Stosowanie leków opioidowych, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N = 65			
	wyjściowo	po 8 tyg.	po 12 tyg.	po 24 tyg.
Odsetek pacjentów stosujących leki opioidowe ¹ , n/N ² (%)	15/53 (28,3%) ³	11/36 (30,6%)	7/42 (16,7%)	4/26 (15,4%)

1 analiza prowadzona podstawie odpowiedzi na pytanie 7 w kwestionariuszu BPI-SF („Jakie leczenie przeciwbólowe stosujesz?”)

2 w części analiz liczebność grup była zmniejszona, ze względu na brakujące dane;

3 w podgrupie chorych z wyjściowym umiarkowanym lub poważnym bólem: 65,2% (15/23).

Wyjściowo, leki opioidowe stosowało 28,3% pacjentów, dla których były dostępne odpowiednie dane (15/53). Po rozpoczęciu leczenia EV+P było to: 30,6% chorych po 8 tygodniach obserwacji, 16,7% chorych – po 12 tygodniach obserwacji oraz 15,4% – po 24 tygodniach.

W ramach analizy QoL zaplanowano ocenę czasu do uzyskania stabilnej poprawy, ocenianej na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i BPI-SF, którą definiowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do uzyskania istotnej klinicznie poprawy, utrzymującej się w ≥ 2 kolejnych ocenach. Dla wybranych domen zaplanowano przeprowadzenie oceny w całkowitej populacji uwzględnionej w analizie PROs (N = 65) oraz w podgrupie chorych, którzy wyjściowo jako najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin wskazali ból umiarkowany lub poważny (N = 28).

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące czasu do uzyskania stabilnej poprawy jakości życia, ocenianej na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i BPI-SF wśród pacjentów leczonych EV+P.

Tabela 82. Czas do uzyskania stabilnej poprawy jakości życia na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i BPI-SF, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65		Kohorta K, EV+P: podgrupa z bólem umiarkowanym do poważnego, wyjściowo ¹ , N=28	
	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]
czas do uzyskania stabilnej poprawy jakości życia ²				
GHS/QoL	23/52 (44,2%)	13,4 (3,0; NE)	17/28 (60,7%)	3,0 (1,4; 10,3)
EORTC QLQ-C30 – funkcjonowanie fizyczne	20/45 (44,4%)	NO (1,2; NE)	13/26 (50,0%)	2,7 (1,2; NE)
– funkcjonowanie emocjonalne	26/41 (63,4%)	4,2 (1,0; 6,3)	14/21 (66,7%)	4,2 (0,7; 4,4)
– pełnienie ról społecznych	24/39 (61,5%)	1,6 (1,0; NE)	16/26 (61,5%)	1,6 (1,0; NE)

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65		Kohorta K, EV+P: podgrupa z bólem umiarkowanym do poważnego, wyjściowo ¹ , N=28	
	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]
zmęczenie	23/51 (45,1%)	10,3 (1,4; NE)	16/28 (57,1%)	1,6 (0,7; NE)
ból	33/43 (76,7%)	1,2 (0,7; 1,8)	23/28 (82,1%)	1,1 (0,7; 1,2)
BPI-SF	najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin	34/46 (73,9%)	24/28 (85,7%)	1,1 (0,5; 1,2)
	wpływ bólu na funkcjonowanie	18/31 (58,1%)	17/24 (70,8%)	1,2 (0,9; 1,8)

1 wyjściowo: ból umiarkowany do poważnego definiowano jako najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin oceniony wg BPI-SF na ≥ 5 punktów;

2 oszacowany za pomocą metody Kaplana-Meiera.

W analizowanej kohorcie, stabilną poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 odnotowano u 44,2% chorych, wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 13,4 miesiąca. Ponadto, u 76,7% pacjentów zaobserwowano utrzymującą się zmniejszenie dolegliwości bólowych, mediana czasu do uzyskania stabilnej poprawy w zakresie bólu wyniosła 1,2 miesiąca. U prawie połowy analizowanych pacjentów uzyskano stabilną poprawę w zakresie zmęczenia i funkcjonowania fizycznego, a u ponad 60% chorych – utrzymującą się poprawę w funkcjonowaniu emocjonalnym i pełnieniu ról społecznych, mediany czasu do zdarzenia dla wymienianych aspektów jakości życia ocenianych w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 to kolejno: 10,3 mies., mediany nie osiągnięto, 4,2 mies. i 1,6 mies. W ramach analizy prowadzonej na podstawie kwestionariusza BPI-SF, utrzymującą się, istotną klinicznie poprawę w zakresie najgorszego bólu występującego w ciągu ostatnich 24 godzin odnotowano u 73,9% chorych uwzględnionych w analizie, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1,1 miesiąca. Z kolei, poprawę w zakresie wpływu bólu na funkcjonowanie odnotowano u 58,1% chorych, z medianą czasu do zdarzenia równą 1,3 miesiąca.

W podgrupie chorych z występującym wyjściowo bólem umiarkowanym do poważnego, stabilną poprawę w zakresie występujących dolegliwości bólowych (ocena na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30) odnotowano u 82,1% pacjentów, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1,1 miesiąca. Dla pozostałych analizowanych domen (kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i BPI-SF), odsetek chorych z utrzymującą się poprawą w danym aspekcie wynosił od 50,0% do 85,7%, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wahała się od 1,1 do 4,2 miesiąca.

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące zmiany nasilenia najgorszego bólu, ocenianego na podstawie kwestionariusza BPI-SF wśród pacjentów leczonych EV+P.

Tabela 83. Zmiana nasilenia najgorszego bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).

Kwestionariusz BPI-SF: oceniający parametr		Kohorta K, EV+P, N=65 ¹			
		N	poprawa ²	stan stabilny ²	pogorszenie ²
Odsetek pacjentów ze zmianą nasilenia najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, %	po 2 tyg.	56	23%	59%	18%
	po 3 tyg.	48	27%	60%	13%
	po 4 tyg.	44	39%	57%	5%
	po 5 tyg.	50	40%	52%	8%
	po 6 tyg.	45	44%	44%	11%
	po 7 tyg.	52	40%	46%	13%
	po 8 tyg.	41	37%	51%	12%
	po 9 tyg.	41	37%	56%	7%
	po 12 tyg.	53	42%	47%	11%
	po 15 tyg.	49	37%	49%	14%
	po 18 tyg.	43	44%	47%	9%
	po 21 tyg.	35	46%	51%	3%
	po 24 tyg.	36	47%	44%	8%

1 całkowita liczebność grupy uwzględnionej w analizie PROs; w części analiz liczebność grup(N) była zmniejszona, ze względu na brakujące dane;

2 poprawę definiowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 1 MCT względem wartości wyjściowej; stan stabilny to zmiana wyniku poniżej 1 MCT, a pogorszenie – zwiększenie punktacji o ≥ 1 MCT. MCT (minimalna istotna zmiana) to co najmniej 2 punkty.

Po 9 tygodniach obserwacji po rozpoczęciu leczenia EV+P, istotną klinicznie poprawę w zakresie najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, względem wartości wyjściowej, odnotowano u 37% pacjentów uwzględnionych w analizie, u 56% chorych dolegliwości utrzymywały się na stabilnym poziomie, a pogorszenie odnotowano u 7% pacjentów. Przy uwzględnieniu całego analizowanego okresu obserwacji (24 tygodnie) odnotowano następujące wyniki: istotna poprawa wystąpiła u 47% chorych, stan stabilny utrzymywał się u 44% pacjentów, a pogorszenie odnotowano jedynie u 8% osób.

Dodatkowo, w ramach analizy jakości życia uwzględniono ocenę prowadzoną na podstawie narzędzia EQ-5D-5L, składającego się z 5 pytań, oceniających jakość życia pod względem zdolności poruszania się, samoopieki, codziennych aktywności, bólu/dyskomfortu oraz lęku/depresji (5-stopniowa ocena nasilenia trudności w danym aspekcie). Wyniki uzyskane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów przekształcane są na oceniający ogólną jakość życia wskaźnik *Health Utility Score* (brak dostępnych wyników). Ponadto, pacjent ocenia swój ogólny stan zdrowia w skali od 0 do 100 punktów (skala EQ-VAS, *Visual Analog Scale*), wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia pacjenta.

Odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusz EQ-5D-5L wyniósł 73,7% (56/76) wyjściowo, a do 24 tygodni obserwacji po rozpoczęciu leczenia utrzymywał się na poziomie $\geq 67,0\%$.

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące oceny jakości życia prowadzonej na podstawie kwestionariusza EQ-VAS.

Tabela 84. Ogólna jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-VAS, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N = 65 ¹	
	wyściowo	po 24 tyg.
EQ-VAS, średnia (SD) (%)	71,98 (20,91)	76,37 (15,91)

1 Liczebność grupy uwzględnionej w analizie PROs; wyjściowo kwestionariusz EQ-5D-5L wypełniło 56 chorych.

Wyjściowo, w analizowanej kohorcie, średni wynik punktowy EQ-VAS, oceniający ogólny stan zdrowia chorego, wyniósł 71,98 pkt., a po 24 tygodniach obserwacji, po rozpoczęciu leczenia EV+P, punktacja EQ-VAS utrzymywała się na względnie zbliżonym poziomie, równym średnio 76,37 pkt.

6.5 Bezpieczeństwo

W kohortach DE/A i K badania EV-103, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do danej kohorty, którzy otrzymali dowolną dawkę enfortumabu wedotyny lub pembrolizumabu. Liczebność grup uwzględnionych w analizie wyniosła 45 chorych włączonych do kohorty DE/A oraz 76 pacjentów w kohorcie K.

W kohorcie DE/A, ocena bezpieczeństwa leczenia skojarzonego EV+P była pierwszorzędowym celem prowadzonych analiz. Z kolei, w przypadku kohorty K, bezpieczeństwo oceniano jako jeden z predefiniowanych, drugorzędowych punktów końcowych. W obu opisywanych analizach, występujące zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA, a nasilenie odnotowanych zdarzeń oceniano w oparciu o kryteria NCI-CTCAE, wersja 4.03. Zgodnie z protokołem, raportowano wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w okresie od pierwszego dnia badania do czasu wizyty końcowej lub do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, którekolwiek wystąpi później. Jedynie dla SAEs związanych z leczeniem pembrolizumabem, okres zbierania informacji obejmował czas od pierwszego dnia badania do wizyty końcowej lub do 90 dni po ostatniej dawce leku, którekolwiek jest późniejsze, a dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną kolejną terapię przeciwnowotworową: do 30 dni po zakończeniu leczenia ocenianego w badaniu.

W ramach analizy bezpieczeństwa EV+P oceniano częstość występowania wybranych ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych i najczęstszych AEs związanych z leczeniem (według badacza) oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dla enfortumabu wedotyny lub pembrolizumabu.

W dostępnych źródłach dla kohorty DE/A zidentyfikowano następujące dane dot. bezpieczeństwa leczenia EV+P: w publikacji *Hoimes 2023*: wyniki analizy głównej (mediana obserwacji równa 24,9 mies., DCO 13.10.2020), w abstraktach konferencyjnych *Gupta 2023* i *Rosenberg 2024a*: wyniki dwóch uaktualnionych analiz (mediany obserwacji kolejno 47 mies. [DCO 16.09.2022] oraz 62,1 mies. [DCO 20.11.2023]). Należy zaznaczyć, że w wymienionych doniesieniach konferencyjnych wyniki zostały przedstawione w ograniczonym w zakresie, dostępne były wyłącznie dane dot. występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dla EV lub pembrolizumabu. Z kolei, dla kohorty K odnaleziono dane dla dwóch okresów obserwacji: w publikacji *O'Donnell 2023a*: wyniki analizy pierwotnej (mediana obserwacji 14,8 mies., DCO 10.06.2022) oraz w doniesieniu konferencyjnym *Friedlander 2023a*: wyniki analizy uaktualnionej (mediana obserwacji 17,6 mies., DCO 16.09.2022).

6.5.1 Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs)

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne informacje dotyczące częstości występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem (według badacza). Odpowiednie dane odnaleziono w następujących źródłach: dla kohorty DE/A: w publikacji *Hoimes 2023* (wyniki analizy głównej), dla kohorty K: w publikacji *O'Donnell 2023a* (analiza pierwotna) i w abstrakcie *Friedlander 2023a* (analiza uaktualniona).

Tabela 85. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (*Hoimes 2023*, *O'Donnell 2023a*, *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*).

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P N=45	Kohorta K, EV+P N=76	
Źródło danych	<i>Hoimes 2023</i>	<i>O'Donnell 2023a</i>	<i>Friedlander 2023a</i> , <i>Friedlander 2023b</i>
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020	14,8 mies.; DCO 10.06.2022	17,6 mies., DCO 16.09.2022
TRAEs ogółem	43 (95,6%) [^]	bd.	76 (100,0%)
TRAEs ≥ 3 stopnia	29 (64,4%) [^]	48 (63,2%)	49 (64,5%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	7 (15,6%)	18 (23,7%)	19 (25,0%)
TRAEs prowadzące do redukcji dawki	14 (31,1%) ¹	bd.	bd.
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia tylko EV	bd.	19 (25,0%) ²	bd.
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia tylko pembrolizumabem	bd.	17 (22,4%) ³	bd.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P N=45	Kohorta K, EV+P N=76
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia EV lub pembrolizumabem	bd.	36 (47,4%) ⁴
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia EV oraz pembrolizumabem	bd.	4 (5,3%) ⁵
TRAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia EV i/lub pembrolizumabem	bd.	52* (68,4%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia ⁶	11 (24,4%) ⁷	bd.
TRAEs prowadzące do zgonu	1 (2,2%) ⁸	3 (3,9%) ⁹

[^] źródło danych: *Friedlander 2021a, Friedlander 2021b*.

1 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa (n=6, 13,3%);

2 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa: n=9, 11,8%

3 najczęściej: zapalenie płuc: n=3, 3,9%;

4 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa: n=9, 11,8%

5 każde zdarzenie zostało odnotowane u jednego pacjenta: obwodowa neuropatia ruchowa, miastenia, zapalenie płuc, sepsa.

6 nie podano, którego ze stosowanych leków (EV, pembrolizumab) dotyczyło zakończenie leczenia;

7 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa (n=4, 8,9%). Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu reakcji skórnej lub hiperglikemii.

8 zespół niewydolności wielonarządowej;

9 ocena badacza; niewydolność oddechowa, zapalenie płuc i sepsa.

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 13.10.2020, co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia nasilenia) wystąpiło u 95,6% pacjentów leczonych EV+P, TRAEs ≥ 3 stopnia odnotowano u 64,4%, a ciężkie (*serious*) TRAEs – u 15,6% chorych. Z kolei, w kohorcie K, w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 14,8 mies., odsetek pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiło ≥ 1 SAE był równy 23,7%, a TRAEs ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 63,2% chorych. W kohorcie DE/A redukcję dawkowania z powodu TRAEs zastosowano u 31,1% chorych, a zakończenia leczenia wymagało 24,4% pacjentów. Najczęstszym TRAE prowadzącym do wymienionych modyfikacji dawkowania EV+P była obwodowa neuropatia czuciowa. Wśród pacjentów włączonych do kohorty K, odsetek chorych z TRAEs wymagającymi zakończenia leczenia EV lub pembrolizumabem był równy 47,4%, a odsetek chorych z TRAEs prowadzącymi do czasowego przerwania leczenia EV i/lub pembrolizumabem – 68,4%. Przypadki TRAEs prowadzących do zgonu odnotowano u jednego pacjenta w kohorcie DE/A i u 3 chorych w kohorcie K.

W kohorcie K, w analizie uwzględniającej wydłużony o około 3 miesiące okres obserwacji, profil bezpieczeństwa EV+P był podobny do profilu działań niepożądanych zaobserwowanego w analizie pierwotnej, a odsetki pacjentów z wybranymi kategoriami zdarzeń niepożądanych utrzymywały się na bardzo zbliżonym poziomie.

6.5.2 Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące częstości występowania najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), bez względu na stopień nasilenia oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia. Odpowiednie dane odnaleziono w następujących źródłach: dla kohorty DE/A: w publikacji *Hoimes 2023* (wyniki analizy głównej), dla kohorty K: w publikacji *O'Donnell 2023a* (analiza pierwotna) i w abstrakcie *Friedlander 2023a* (analiza uaktualniona).

Tabela 86. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P, N=45		Kohorta K, EV+P, N=76			
	bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia	bez względu na stopień nasilenia ¹	≥3 stopnia	bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia
Źródło danych	Hoimes 2023		O'Donnell 2023a		Friedlander 2023a, Friedlander 2023b	
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020 ¹		14,8 mies.; DCO 10.06.2022 ¹		17,6 mies., DCO 16.09.2022 ²	
Obwodowa neuropatia czuciowa	25 (55,6%)	2 (4,4%)	39 (51,3%)	1 (1,3%)	41 (53,9%)	1 (1,3%)
Zmęczenie	23 (51,1%)	5 (11,1%)	43 (56,6%)	7 (9,2%)	43 (56,6%)	7 (9,2%)
Alopecja	22 (48,9%)	–	35 (46,1%)	0 (0,0%)	35 (46,1%)	0 (0,0%)
Biegunka	21 (46,7%)	2 (4,4%)	22 (28,9%)	5 (6,6%)	22 (28,9%)	5 (6,6%)
Zmniejszony apetyt	18 (40,0%)	1 (2,2%)	20 (26,3%)	0 (0,0%)	20 (26,3%)	0 (0,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	16 (35,6%)	5 (11,1%)	35 (46,1%)	13 (17,1%)	36 (47,4%)	13 (17,1%)
Dysgeuzja	15 (33,3%)	–	23 (30,3%)	0 (0,0%)	23 (30,3%)	0 (0,0%)
Świąd	15 (33,3%)	1 (2,2%)	30 (39,5%)	3 (3,9%)	30 (39,5%)	3 (3,9%)
Nudności	13 (28,9%)	–	19 (25,0%)	0 (0,0%)	21 (27,6%)	0 (0,0%)
Spadek masy ciała	11 (24,4%)	1 (2,2%)	23 (30,3%)	3 (3,9%)	23 (30,3%)	3 (3,9%)
Suchość skóry	10 (22,2%)	–	bd.	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność ALT	9 (20,0%)	–	7 (9,2%)	4 (5,3%)	bd.	bd.
Niedokrwistość	9 (20,0%)	4 (8,9%)	14 (18,4%)	5 (6,6%)	bd.	bd.
Zwiększona aktywność AST	9 (20,0%)	–	bd.	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność lipazy	8 (17,8%) ³	8 (17,8%)	6 (7,9%)	5 (6,6%)	bd.	bd.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P, N=45		Kohorta K, EV+P, N=76			
	bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia	bez względu na stopień nasilenia ¹	≥3 stopnia	bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia
Zwiększona aktywność amylazy	7 (15,6%)	4 (8,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Hiperglikemia	5 (11,1%)	4 (8,9%)	10 (13,2%)	5 (6,6%)	bd.	bd.
Neutropenia	5 (11,1%)	4 (8,9%)	9 (11,8%)	7 (9,2%)	bd.	bd.
Zwiększona aktywność transaminaz	3 (6,7%)	3 (6,7%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Hipofosfatemia	bd.	bd.	7 (9,2%)	4 (5,3%)	bd.	bd.
Zapalenie płuc	bd.	bd.	7 (9,2%)	4 (5,3%)	bd.	bd.
Suchość oka	bd.	bd.	bd.	bd.	16 (21,1%)	0 (0,0%)

1 TRAEs dowolnego stopnia odnotowane u ≥20% pacjentów; TRAEs ≥3 stopnia odnotowano u ≥5% pacjentów;

2 TRAEs dowolnego stopnia odnotowane u ≥20% pacjentów;

3 brak zdarzeń istotnych klinicznie (*Friedlander 2021a, Friedlander 2021b*).

W kohorcie DE/A najczęściej obserwowano następujące TRAEs (bez względu na stopień nasilenia): obwodowa neuropatia czuciowa (55,6%), zmęczenie (51,1%) i alopecja (48,9%). W kohorcie K, w analizie pierwotnej zmęczenie (56,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (51,3%) i alopecja (46,1%) również należały do najczęściej obserwowanych TRAEs, a w analizie uaktualnionej, uwzględniającej dodatkowe 3 miesiące obserwacji, odsetki pacjentów ze zdarzeniem utrzymały się na takim samym poziomie lub były nieznacznie wyższe (zmęczenie: 56,6%, obwodowa neuropatia czuciowa: 53,9%, alopecja: 46,1%). Do najczęstszych TRAEs obserwowanych wśród pacjentów włączonych do kohorty K należała także wysypka plamisto-grudkowa (46,1% pacjentów w analizie pierwotnej; 47,4% pacjentów, w analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji). Z kolei, w kohorcie DE/A wystąpienie wysypki plamisto-grudkowej odnotowano u 35,6% chorych. Ponadto, w kohorcie DE/A stosunkowo często obserwowano występowanie biegunki i zmniejszonego apetytu, związanych z leczeniem, odpowiednio: 46,7% oraz 40,0%. W kohorcie K odsetki pacjentów, u których odnotowano występowanie wymienionych TRAEs były niższe, w obu analizach wynosiły kolejno 28,9% dla biegunki oraz 26,3% dla spadku apetytu.

W kohorcie DE/A najczęściej odnotowano następujące TRAEs ≥ 3 stopnia: zwiększona aktywność lipazy (17,8%), zmęczenie (11,1%) i wysypka plamisto-grudkowa (11,1%). Z kolei, w kohorcie K, w analizie pierwotnej wśród TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia najczęściej obserwowano: wysypkę plamisto-grudkową (17,1%), zmęczenie (9,2%) oraz neutropenię (9,2%), a w analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji, odsetki pacjentów ze zdarzeniem utrzymały się na takim samym poziomie (wysypka plamisto-grudkowa: 17,1%, zmęczenie: 9,2%, neutropenia: brak danych). Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały u kilku procent pacjentów.

6.5.3 Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

Zdarzenia uwzględnione w prowadzonych analizach jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*) zostały wybrane na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny oraz pembrolizumabu. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w protokole badania EV-103 oraz w pozostałych źródłach danych raportujących dane dot. występowania AESI (publikacje Hoimes 2023, O'Donnell 2023a, abstrakty konferencyjne Rosenberg 2024a, Friedlander 2023a), do AESI dla wymienionych leków zaliczono: reakcje skórne, neuropatię obwodową, zaburzenia dotyczące oka, w tym schorzenia rogówki, hiperglikemię, reakcje związane z wlewem i zdarzenia niepożądane zależne od zaburzeń układu immunologicznego.

W kolejnej tabeli przedstawione dostępne dane dotyczące częstości występowania AESI dla enfortumabu wedotyny – liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzenia związanego z leczeniem (według badacza), bez względu na stopień nasilenia oraz ≥ 3 stopnia nasilenia.

Tabela 87. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dla EV, związane z leczeniem; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie *EV-103 (Hoimes 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)*.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P ^		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
Źródło danych	<i>Hoimes 2023</i>	<i>Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b</i>	<i>O'Donnell 2023a</i>	<i>Friedlander 2023a, Friedlander 2023b</i>
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020 ¹	62,1 mies., DCO 20.11.2023 ²	14,8 mies.; DCO 10.06.2022	17,6 mies.; DCO 16.09.2022 ³
Zdarzenia dowolnego stopnia nasilenia				
Reakcje skórne	30 (66,7%) ⁴	30 (66,7%) ⁵	51 (67,1%) ^{6, 7}	51 (67,1%)
– Wysypki	28 (62,2%)	bd.	50 (65,8%)	bd.
– Poważne niepożądane reakcje skórne	8 (17,8%)	bd.	14 (18,4%)	bd.
Neuropatia obwodowa	28 (62,2%) ⁸	28 (62,2%) ⁹	46 (60,5%) ^{10, 11}	48 (63,2%) ¹²
Zaburzenia dotyczące oka	bd.	18 (40,0%)	20 (26,3%)	20 (26,3%)
– Suchość oka	16 (35,6%)	16 (35,6%)	19 (25,0%) ¹³	20 (26,3%)
– Obniżona ostrość wzroku	5 (11,1%)	5 (11,1%)	2 (2,6%) ¹⁴	2 (2,6%)
– Schorzenia rogówki	1 (2,2%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiperglikemia	5 (11,1%) ¹⁵	5 (11,1%) ¹⁶	11 (14,5%) ¹⁷	11 (14,5%)
Reakcje związane z wlewem	3 (6,7%)	3 (6,7%)	3 (3,9%)	3 (3,9%)
Zdarzenia czuciowe (<i>sensory events</i>)	26 (57,8%)	bd.	bd.	bd.
Zdarzenia ruchowe (<i>motor events</i>)	7 (15,6%)	bd.	bd.	bd.
Zdarzenia ogólnoustrojowe (<i>systemic events</i>)	2 (4,4%)	bd.	bd.	bd.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P ^		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
Zdarzenia miejscowe (<i>local events</i>)	1 (2,2%)	bd.	bd.	bd.
– Reakcje w miejscu infuzji	1 (2,2%)	bd.	bd.	bd.
– Reakcje w miejscu wy-naczynienia	1 (2,2%)	bd.	bd.	bd.
Zdarzenia ≥3 stopnia nasilenia				
Reakcje skórne	9* (20,0%*) ¹⁸	10 (22,2%)	16 (21,1%)	16 (21,1%)
– Wysypki	9* (20,0%*) ¹⁸	bd.	15 (19,7%)	bd.
– Poważne niepożądane reakcje skórne	3* (6,7%*) ¹⁸	bd.	2 (2,6%)	bd.
Neuropatia obwodowa	2* (4,4%*) ¹⁹	2 (4,4%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Zaburzenia dotyczące oka	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– Suchość oka	0* (0,0%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– Obniżona ostrość wzroku	0* (0,0%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
– Schorzenia rogówki	0* (0,0%*)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiperglikemia	4* (8,9%*) ¹⁹	4 (8,9%)	5 (6,6%)	5 (6,6%)
Reakcje związane z wle-wem	1* (2,2%*) ¹⁹	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zdarzenia czuciowe (<i>sen-sory events</i>)	2* (4,4%*) ¹⁹	bd.	bd.	bd.
Zdarzenia ruchowe (<i>motor events</i>)	0* (0,0%*)	bd.	bd.	bd.
Zdarzenia ogólnoustro-jowe (<i>systemic events</i>)	0* (0,0%*)	bd.	bd.	bd.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P ^		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
Zdarzenia miejscowe (<i>local events</i>)	1* (2,2%*) ¹⁹	bd.	bd.	bd.
– Reakcje w miejscu infuzji	1* (2,2%*) ¹⁹	bd.	bd.	bd.
– Reakcje w miejscu wynaczynienia	1* (2,2%*) ¹⁹	bd.	bd.	bd.

- [^] dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Gupta 2023* (dane dla DCO 16.09.2022, mediana okresu obserwacji: 47 mies.) podano następujące informacje: najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem: reakcje skórne (66,7%), neuropatia obwodowa (62,2%) i zaburzenia dotyczące oka (40,0%).
- 1 w publikacji *Hoimes 2023* zdarzenia nie zostały opisane przez autorów publikacji jako AESI dla EV;
- 2 nie odnotowano AESI dla EV, związanych z leczeniem 5 stopnia;
- 3 TRAEs raportowane zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA, występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (bez względu na stopień nasilenia);
- 4 dodatkowe informacje: reakcje skórne wystąpiły u 30 (66,7%) pacjentów, w tym: u 28 chorych (62,2%) – zdarzenia ≤ 3 stopnia, u pozostałych 2 chorych (4,4%) – zdarzenia 4 stopnia (pęcherzowe zapalenie skóry i toksyczna nekroliza naskórka), brak zdarzeń 5 stopnia; mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia: 0,7 mies. (IQR: 0,33-4,1); do daty ostatniej obserwacji odnotowano całkowite ustąpienie objawów u 22 chorych (73,3%) oraz poprawę u 5 chorych (16,7%); mediana czasu do ustąpienia zdarzenia: 1,0 mies. (0,4, 2,2); u 8 pacjentów (26,7%) obserwowano utrzymywanie się reakcji skórnych w momencie ostatniej obserwacji (u 7 chorych [23,3%] – stopnia 1; u jednego chorego [3,3%] – stopnia 4);
- 5 dodatkowe informacje: całkowita liczba zdarzeń (u jednego pacjenta mogło wystąpić >1 zdarzenie): n=66, liczba zdarzeń z poprawą: 2 (3,0%); liczba zdarzeń, które ustąpiły całkowicie: 59 (89,4%), czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, mediana 0,7 mies. (zakres: 0,1-15,7), czas do poprawy: mediana: 0,7 mies. (zakres: 0,2-1,2), czas do ustąpienia zdarzenia: mediana: 1,2 mies. (zakres: 0,1-27,1).
- 6 nie odnotowano przypadków ciężkich (*serious*) reakcji skórnych, w tym poważnych niepożądanych reakcji skórnych;
- 7 mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (dowolnego stopnia): 0,53 mies.;
- 8 dodatkowe informacje: neuropatię związaną z leczeniem odnotowano u 28 (62,2%) pacjentów, mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia 2,4 mies. (IQR, 1,9-4,6), mediana czasu do ustąpienia neuropatii obwodowej: 5,2 mies. (3,5-8,6), większość przypadków neuropatii obwodowej (57,8%) to zdarzenia ≤ 2 stopnia (53,3%), u siedmiu spośród ośmiu (87,5%) pacjentów z wcześniej istniejącą neuropatią obwodową rozwinęła się neuropatia obwodowa związana z leczeniem, wśród 37 pacjentów, u których wyjściowo nie występowała neuropatia obwodowa, u 21 chorych (56,8%) rozwinęła się neuropatia obwodowa związana z leczeniem, wśród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa związana z leczeniem, w 19 przypadkach (67,8%) odnotowano ustąpienie zdarzenia lub poprawę do daty ostatniej obserwacji;
- 9 u 8 pacjentów obecna była wcześniej istniejąca neuropatia, tj. neuropatia w historii lub obecna w momencie włączenia do badania. Dodatkowe informacje: całkowita liczba zdarzeń (u jednego pacjenta mogło wystąpić >1 zdarzenie): n=43, liczba zdarzeń z poprawą: 19 (44,2%); liczba zdarzeń, które ustąpiły całkowicie: 11 (25,6%), czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, mediana 2,4 mies. (zakres: 0,7-12,5), czas do poprawy: mediana: 5,5 mies. (zakres: 0,3-27,4), czas do ustąpienia zdarzenia: mediana: 8,6 mies. (zakres: 3,5-56,7).
- 10 u jednego pacjenta (1,3%) wystąpiła ciężka (*serious*) neuropatia obwodowa;
- 11 mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (dowolnego stopnia): 2,99 mies.;
- 12 neuropatia obwodowa to najczęstsze TRAE prowadzące do zakończenia leczenia;
- 13 mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (dowolnego stopnia): 1,64 mies.;
- 14 mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (dowolnego stopnia): 6,93 mies.;
- 15 dodatkowe informacje: wyjściowo hiperglikemia/cukrzyca była obecna u 10/45 (22,2%) pacjentów, hiperglikemia wystąpiła u 5 (11,1%) pacjentów (u jednego – stopnia 2; u czterech – stopnia 3), w 3 przypadkach (30%) została uznana za zdarzenie związane z leczeniem, mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia: 0,5 mies. (IQR: 0,5-0,5), mediana czasu do ustąpienia zdarzenia: 1,6 mies. (IQR: 0,7-1,6), w momencie ostatniej obserwacji, do daty ostatniej obserwacji hiperglikemia związana z leczeniem ustąpiła u wszystkich 3 pacjentów, u 2 pacjentów z hiperglikemią niezwiązaną z leczeniem, odnotowano poprawę do stopnia 2, hiperglikemię obserwowano częściej u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub wyjściowo obecną hiperglikemią lub cukrzycą;
- 16 dodatkowe informacje: całkowita liczba zdarzeń (u jednego pacjenta mogło wystąpić >1 zdarzenie): n=7, liczba zdarzeń z poprawą: 1 (14,3%); liczba zdarzeń, które ustąpiły całkowicie: 6 (85,7%), czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, mediana 0,5 mies. (zakres: 0,3-3,5), czas do poprawy: mediana: 0,5 mies. (zakres: 0,5-0,5), czas do ustąpienia zdarzenia: mediana: 1,6 mies. (zakres: 0,5-19,7);

-
- 17 mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia (dowolnego stopnia): 0,53 mies.;
 - 18 w tym u 2 pacjentów odnotowano zdarzenia 4 stopnia;
 - 19 wyłącznie zdarzenia 3 stopnia nasilenia.

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 20 listopada 2023 najczęściej obserwowano następujące zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla EV, uznane za związane z leczeniem: reakcje skórne (66,7%), neuropatia obwodowa (62,2%) i zaburzenia dotyczące oka (40,0%), w tym suchość oka, obniżona ostrość wzroku i schorzenia rogówki. Hiperglikemię i reakcje związane z wlewem obserwowano rzadziej, odsetki pacjentów ze zdarzeniem dowolnego stopnia nasilenia wynosiły odpowiednio 11,1% oraz 6,7%. W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty K najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem to również reakcje skórne (67,1%), neuropatia obwodowa (63,2%) i zaburzenia dotyczące oka (26,3%), a hiperglikemia związana z leczeniem i reakcje związane z wlewem wystąpiły kolejno u 14,5% oraz 3,9% chorych. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem to reakcje skórne i hiperglikemia, odsetki pacjentów ze zdarzeniem wyniosły kolejno 22,2% i 8,9% dla kohorty DE/A oraz 21,1% i 6,6% dla kohorty K. Dla pozostałych AESI dla EV, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia występowały jedynie u kilku procent pacjentów lub nie odnotowano żadnych przypadków takich zdarzeń.

W publikacji *Hoimes 2023*, przedstawiającej wyniki analizy głównej dla kohorty DE/A, przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 24,9 mies., opisano przebieg i charakterystykę występowania wybranych AESI dla EV: reakcji skórnych, neuropatii obwodowej i hiperglikemii. W analizowanym okresie obserwacji, reakcje skórne wystąpiły u 30 (66,7%) pacjentów, jednak u większości chorych ($n=28$) były to zdarzenia ≤ 3 stopnia nasilenia. Do zakończenia obserwacji, u 22 chorych objawy ustąpiły całkowicie, u 5 pacjentów zaobserwowano poprawę o co najmniej jeden stopień nasilenia; objawy utrzymywały się u pozostałych 8 chorych. Do najczęściej obserwowanych AESI związanych z leczeniem EV należała także neuropatia obwodowa, odnotowana u 28 (62,2%) pacjentów, większość przypadków stanowiły zdarzenia ≤ 2 stopnia nasilenia. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia była równa 2,4 miesiąca. Do daty ostatniej obserwacji, wśród pacjentów z neuropatią obwodową związaną z leczeniem, w 19 przypadkach (67,8%) odnotowano ustąpienie zdarzenia lub poprawę. Wyjściowo hiperglikemia lub cukrzyca była obecna u 10 (22,2%) pacjentów. Po rozpoczęciu leczenia hiperglikemię odnotowano u 5 (11,1%) pacjentów, u 3 pacjentów (30%) została uznana za zdarzenie związane z leczeniem, z medianą czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia równą 0,5 miesiąca. Do daty ostatniej obserwacji, hiperglikemia związana z leczeniem ustąpiła u wszystkich 3 pacjentów, a u 2 pacjentów z hiperglikemią niezwiązaną z leczeniem, odnotowano poprawę do stopnia 2. Hiperglikemia występowała częściej u pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² lub wyjściowo obecną hiperglikemią lub cukrzycą.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania AESI dla pembrolizumabu, które odnaleziono w publikacjach *Hoimes 2023* i *O'Donnell 2023a* oraz w abstraktach konferencyjnych *Rosenberg*

2024a, Rosenberg 2024b, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b. W dostępnych źródłach raportowano liczby i odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia odnotowano poszukiwane zdarzenie, bez względu na ocenę związku ze stosowanym leczeniem (TEAEs, *Treatment-Emergent Adverse Events*).

Tabela 88. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla pembrolizumabu, odnotowane w okresie leczenia; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).

Zdarzenie niepożądane ¹	Kohorta DE/A, EV+P ²		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
Źródło danych	Hoimes 2023	Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b	O'Donnell 2023a	Friedlander 2023a, Friedlander 2023b
Mediana okresu obserwacji, DCO	24,9 mies., DCO 13.10.2020 ³	62,1 mies., DCO 20.11.2023 ⁴	14,8 mies.; DCO 10.06.2022	17,6 mies.; DCO 16.09.2022
Zdarzenia dowolnego stopnia nasilenia				
Dowolne AE związane z układem immunologicznym	20 (44,4%) ⁵	bd.	bd.	bd.
Poważne reakcje skórne ⁶	11 (24,4%)	11 (24,4%)	21 (27,6%) ⁷	21 (27,6%)
Wysypka plamisto-grudkowa	bd.	5 (11,1%)	bd.	bd.
Pęcherzowe zapalenie skóry	bd.	4 (8,9%)	bd.	bd.
Niedoczynność tarczycy	3 (6,7%)	3 (6,7%)	10 (13,2%)	10 (13,2%)
Zapalenie płuc	4 (8,9%)	3 (6,7%)	7 (9,2%) ⁷	7 (9,2%)
Niedoczynność kory nadnerczy	1 (2,2%)	bd.	3 (3,9%) ⁷	3 (3,9%)
Zapalenie jelita grubego	3 (6,7%)	3 (6,7%)	3 (3,9%) ⁷	3 (3,9%)
Nadczynność tarczycy	2 (4,4%)	bd.	3 (3,9%)	3 (3,9%)
Reakcje związane z wlewem	bd.	bd.	3 (3,9%)	3 (3,9%)
Zapalenie wątroby	bd.	bd.	2 (2,6%) ⁷	2 (2,6%)
Zespół miasteniczny	1 (2,2%)	bd.	2 (2,6%) ⁷	2 (2,6%)
Zapalenie mięśni	2 (4,4%)	bd.	2 (2,6%) ⁷	2 (2,6%)

Zdarzenie niepożądane ¹	Kohorta DE/A, EV+P ²		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
Zapalenie trzustki	bd.	bd.	2 (2,6%) ⁷	2 (2,6%)
Niedoczynność przysadki	1 (2,2%)	bd.	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (2,2%)	bd.	1 (1,3%) ⁷	1 (1,3%)
Zapalenie nerek	1 (2,2%)	bd.	1 (1,3%) ⁷	1 (1,3%)
Zapalenie tarczycy	bd.	bd.	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Zdarzenia ≥3 stopnia nasilenia				
Dowolne AE związane z układem immunologicznym	12 (26,7%)	bd.	bd.	bd.
Poważne reakcje skórne ⁶	10 (22,2%)	10 (22,2%)	15 (19,7%)	15 (19,7%)
– Wysypka plamisto-grudkowa	bd.	5 (11,1%)	bd.	bd.
– Pęcherzowe zapalenie skóry	bd.	2 (4,4%)	bd.	bd.
Niedoczynność tarczycy	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	1 (2,2%) ⁸	1 (2,2%)	4 (5,3%)	4 (5,3%)
Niedoczynność kory nadnerczy	0 (0,0%)	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie jelita grubego	1 (2,2%) ⁸	1 (2,2%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Nadczynność tarczycy	0 (0,0%)	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Reakcje związane z wlewem	bd.	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie wątroby	bd.	bd.	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Zespół miasteniczny	1 (2,2%) ⁹	bd.	2 (2,6%)	2 (2,6%)

Zdarzenie niepożądane ¹	Kohorta DE/A, EV+P ²		Kohorta K, EV+P	
	N=45		N=76	
Zapalenie mięśni	2 (4,4%) ⁸	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki	bd.	bd.	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Niedoczynność przysadki	0 (0,0%)	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	0 (0,0%)	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zapalenie nerek	1 (2,2%) ⁸	bd.	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Zapalenie tarczycy	bd.	bd.	0 (0,0%)	0 (0,0%)

- 1 w publikacji *Hoimes 2023* raportowano zdarzenia związane z układem immunologicznym, pojawiające się lub nasilające się w trakcie leczenia EV i/lub pembrolizumabem (*Treatment-Emergent Adverse Events*); w pozostałych źródłach danych raportowane zdarzenia opisano jako zdarzenia pojawiające się lub nasilające się w trakcie leczenia (*Treatment-Emergent Adverse Events*), stanowiące AESI dla pembrolizumabu;
- 2 dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Gupta 2023* podano następujące informacje (dane dla DCO 16.09.2022, mediana okresu obserwacji 47 mies.): najczęstsze TEAEs stanowiące zdarzenia specjalnego zainteresowania dla pembrolizumabu: poważne reakcje skórne (24,4%), zapalenie płuc (8,9%), zapalenie jelita grubego (6,7%) i niedoczynność tarczycy (6,7%).
- 3 zdarzenia co najmniej stopnia 3 stopnia nasilenia obejmują wyłącznie zdarzenia 3-4 stopnia, brak zdarzeń 5 stopnia. U chorych wystąpiły zdarzenia związane ze stosowaniem steroidów systemowych. Zaobserwowano następujące zdarzenia związane ze stosowaniem steroidów systemowych: poważne reakcje skórne (n=8, 17,8%), zapalenie płuc (n=3, 6,7%), zapalenie jelita grubego (n=3, 6,7%), zapalenie nerek (n=1, 2,2%), niedoczynność przysadki (n=1, 2,2%), zespół miasteniczny (n=1, 2,2%). Uwzględniono zdarzenia odnotowane u pacjentów leczonych prednizonem w dawce ≥ 20 mg dziennie (lub równoważnik, bez względu na związek przyczynowo-skutkowy. Zgodnie z protokołem, dopuszczano stosowanie systemowych steroidów w celu opanowania AEs.
- 4 zdarzenia występujące u >5% pacjentów, bez względu na stopień nasilenia; nie odnotowano zdarzeń 5 stopnia nasilenia;
- 5 u 8 pacjentów (17,8%) – zdarzenia 1-2 stopnia, u 12 (26,7%) – zdarzenia 3-4 stopnia, brak zdarzeń 5 stopnia;
- 6 wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka krostkowa, świąd, świąd uogólniony, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej – do poważnych reakcji skórnych zaliczano wymienione kategorie zdarzeń ≥ 3 stopnia; ze względu na różnice w metodologii raportowania zdarzeń dla EV i pembrolizumabu, istnieją różnice w zakresie liczby obserwowanych reakcji skórnych stanowiących AESI dla obu leków;
- 7 zdarzenia związane ze stosowaniem steroidów systemowych. Odnotowano następujące AESI związane ze stosowaniem steroidów systemowych: poważne reakcje skórne (13/21, 61,9%), zapalenie płuc (6/7, 85,7%), niedoczynność kory nadnerczy (2/3, 66,7%), zapalenie jelita grubego (2/3, 66,7%), zapalenie wątroby (2/2, 100%), zespół miasteniczny (2/2, 100%), zapalenie mięśni (1/2, 50%), zapalenie mięśnia sercowego (1/1, 100%), zapalenie nerek (1/1, 100%), oraz zapalenie trzustki (1/2, 50%). Uwzględniono zdarzenia odnotowane u pacjentów leczonych prednizonem w dawce ≥ 20 mg dziennie (lub równoważnik, bez względu na związek przyczynowo-skutkowy. Zgodnie z protokołem, dopuszczano stosowanie systemowych steroidów w celu opanowania AEs.
- 8 wyłącznie zdarzenia 3 stopnia nasilenia;
- 9 u jednego pacjenta odnotowano zdarzenie 4 stopnia.

W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty DE/A, spośród AESI dla pembrolizumabu (bez względu na stopień nasilenia), najczęściej obserwowano występowanie poważnych reakcji skórnych (24,4%), w tym przypadki wysypki plamisto-grudkowej (11,1%) i pęcherzowego zapalenia skóry (8,9%). W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji dla kohorty K również najczęściej występujące zdarzenie specjalnego zainteresowania dla pembrolizumabu to poważne reakcje skórne (27,6%). Ponadto, w obu analizowanych kohortach występowały przypadki niedoczynności tarczycy (6,7% w kohorcie DE/A oraz 13,2% w kohorcie K), zapalenia płuc (6,7% w kohorcie DE/A i 9,2% w kohorcie K), zapalenia jelita grubego (6,7% w kohorcie DE/A i 3,9% w kohorcie K) i innych. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęściej obserwowano występowanie poważnych reakcji skórnych, które odnotowano u 22,2% chorych w kohorcie DE/A i u 19,7% pacjentów w kohorcie K. Pozostałe AESI dla pembrolizumabu, w co najmniej 3 stopniu nasilenia wystąpiły jedynie u kilku pacjentów lub nie odnotowano żadnych przypadków takich zdarzeń.

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

7.1 Informacje z ChPL Padcev®

Informacje przedstawione poniżej, dotyczące bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem (o ile były dostępne), pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Padcev®, ostatnio zaktualizowanej w dniu 5.12.2024 r. (*ChPL Padcev 2024*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem

Jeżeli enfortumab wedotyny jest podawany w skojarzeniu z pembrolizumabem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL pembrolizumabu.

Bezpieczeństwo stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem oceniano u 564 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę enfortumabu wedotyny wynoszącą 1,25 mg/kg mc. w skojarzeniu z pembrolizumabem w jednym badaniu fazy II (*EV-103*) oraz jednym badaniu fazy III (*EV-302*). Mediana czasu ekspozycji pacjentów na enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem wynosiła 9,4 miesiąca (zakres: od 0,3 do 34,4 miesiąca). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem były neuropatia obwodowa czuciowa (53,4%), świąd (41,1%), zmęczenie (40,4%), biegunka (39,2%), łysienie (38,5%), wysypka plamisto-grudkowa (36%), zmniejszona masa ciała (36%), zmniejszony apetyt (33,9%), nudności (28,4%), niedokrwistość (25,7%), zaburzenia smaku (24,3%), suchość skóry (18,1%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (16,8%), hiperglikemia (16,7%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej (15,4%), zespół suchego oka (14,4%), wymioty (13,3%), wysypka plamista (11,3%), niedoczynność tarczycy (10,5%) i neutropenia (10,1%). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były biegunka (3%) i nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,3%). Trzydzieści sześć procent pacjentów trwale odstawiło enfortumab wedotyny z powodu działań niepożądanych, najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do odstawienia były neuropatia obwodowa czuciowa (12,2%) i wysypka plamisto-grudkowa (2%). Działania niepożądane prowadzące do przerywania podawania dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 72% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do przerywania podawania dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (17%), wysypka plamisto-grudkowa (6,9%), biegunka (4,8%), zmęczenie (3,7%), nieinfekcyjne zapalenie płuc (3,7%), hiperglikemia

(3,4%), neutropenia (3,2%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (3%), świąd (2,3%) i niedokrwistość (2%). Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki enfortumabu wedotyny wystąpiły u 42,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) prowadzącymi do zmniejszenia dawki były neuropatia obwodowa czuciowa (9,9%), wysypka plamisto-grudkowa (6,4%), zmęczenie (3,2%), biegunka (2,3%) i neutropenia (2,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem lub zgłaszane po wprowadzeniu enfortumabu wedotyny do obrotu wymieniono w tym punkcie według częstości występowania. Częstość określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 89. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (ChPL Padcev 2024).

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Zdarzenia niepożądane (enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość
	Nieznana [^]	Neutropenia, gorączka neutropeniczna, zmniejszona liczba neutrofili
Zaburzenia endokrynologiczne	Bardzo często	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia, zmniejszony apetyt
	Nieznana [^]	Cukrzycowa kwasica ketonowa
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa czuciowa, zaburzenia smaku
	Często	Neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowo ruchowa, parestezja, niedoczulica, zaburzenia chodu, osłabienie mięśni
	Niezbyt często	Neurotoksyczność, zaburzenia czucia, miastenia rzekomoporażna, neuralgia, porażenie nerwu strzałkowego, uczucie pieczenia skóry
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zespół suchego oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD [†]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, wymioty, nudności

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Zdarzenia niepożądane (enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, suchość skóry, wysypka plamista
	Często	Wysypka, złuszczenie skóry, zapalenie spojówek, dermatoma pęcherzowa, powstawanie pęcherzy, zapalenie jamy ustnej, zespół erytrodermii dłoniowo-podeszwowej, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowata, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry
	Niezbyt często	Wykwit polekowy, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, wysypka złuszczeniowa, pemfigoid, kontaktowe zapalenie skóry, wyprzenie, podrażnienie skóry, wyprysk zastoinowy
	Nieznana [^]	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, przebarwienia skóry, odbarwienie skóry, zaburzenia pigmentacji, zespół Stevensa-Johnsona, martwica naskórka, związane z lekiem symetryczne wyprzenie i wykwity zgięciowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Zapalenie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Wynaczynienie w miejscu wlewu
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszona masa ciała
	Często	Lipaza podwyższona
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Reakcje związane z wlewem

[^] na podstawie danych zgromadzonych na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu;

[†] obejmuje: zespół ostrej niewydolności oddechowej, autoimmunologiczną chorobę płuc, chorobę płuc o podłożu immunologicznym, śródmiąższową chorobę płuc, zmętnienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, toksyczność płucną i sarkoidozę

Opis wybranych działań niepożądanych

Immunogenność

Łącznie 490 pacjentów zbadano w kierunku immunogenności enfortumabu wedotyny po podawaniu enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem; 24 pacjentów potwierdzono jako dodatnich pod względem obecności ADA w punkcie wyjściowym, a spośród pacjentów ujemnych w punkcie wyjściowym (N = 466), łącznie 14 (3%) było później dodatnich. Częstość występowania przeciwciał przeciwko enfortumabowi wedotyny wywołanych leczeniem była spójna z oceną po podawaniu enfortumabu wedotyny w monoterapii oraz w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Reakcje skórne

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem reakcje skórne wystąpiły u 70% (392) spośród 564 pacjentów, a większość tych reakcji skórnych obejmowała wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę plamistą oraz wysypkę grudkową. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) reakcje skórne wystąpiły u 17% (97) pacjentów (stopnia 3.: 16%, stopnia 4.: 1%). Mediana czasu do wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosiła 1,7 miesiąca (zakres: od 0,1 do 17,2 miesiąca). Wśród pacjentów, u których wystąpiły reakcje skórne i którzy mieli dane dotyczące ustąpienia (N = 391), u 59% objawy ustąpiły całkowicie, u 30% uzyskano częściową poprawę, a u 10% nie wystąpiła poprawa w momencie ostatniej oceny. Spośród 41% pacjentów z resztkowymi reakcjami skórnymi w momencie ostatniej oceny 27% miało zdarzenia stopnia ≥ 2 .

Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD

W badaniach klinicznych enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 58 (10,3%), spośród 564 pacjentów. Ciężkie (stopnia 3. lub 4.) nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD wystąpiło u 20 pacjentów (stopnia 3.: 3,0 %, stopnia 4.: 0,5%). Nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD doprowadziły do przerwania leczenia enfortumabem wedotyny u 2,1% pacjentów. U dwóch pacjentów nieinfekcyjne zapalenie płuc/ILD zakończyło się zgonem. Mediana czasu do wystąpienia jakiegokolwiek stopnia nieinfekcyjnego zapalenia płuc/ILD wynosiła 4 miesiące (zakres: od 0,3 do 26,2 miesiąca).

7.2 Informacje z ChPL Keytruda®

Informacje przedstawione poniżej, dotyczące bezpieczeństwa enfortumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z pembrolizumabem (o ile były dostępne), pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda®, ostatnio zaktualizowanej w dniu 31.01.2025 r. (ChPL Keytruda 2025).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny

W przypadku, gdy pembrolizumab jest podawany w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL enfortumabu wedotyny.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniono u 564 pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1. oraz enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg mc. w dniach 1. i 8. każdego 21-dniowego cyklu. Ogólnie, obserwowano, że częstość występowania działań niepożądanych w przypadku zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny była większa niż w przypadku zastosowania pembrolizumabu w monoterapii, co wskazuje na to, że do ich wystąpienia przyczynia się enfortumab wedotyny i dłuższy czas trwania leczenia skojarzonego. Działania niepożądane były na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących pembrolizumab lub enfortumab wedotyny w monoterapii. Częstość występowania wysypki plamisto-grudkowej wynosiła 36% wszystkich stopni (10% stopni 3-4) i była większa niż zaobserwowano podczas stosowania pembrolizumabu w monoterapii. Ogólnie, częstość występowania zdarzeń niepożądanych była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku < 65 lat, szczególnie w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 56,3% i 35,3%) oraz zdarzeń ≥ 3 . stopnia (odpowiednio 80,3% i 64,2%), podobnie do obserwowanych w przypadku zastosowania chemioterapii jako komparatora.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej produktami leczniczymi Padcev® (enfortumab wedotyny) i Keytruda® (pembrolizumab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych trzech agencji rządowych wydających zezwolenia na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center*. Odpowiednio do analizowanego problemu decyzyjnego poszukiwano informacji, komunikatów i analiz odnoszących się do stosowania leków Padcev® i Keytruda® stosowanych w skojarzeniu (terapia EV+P), natomiast jeśli wyodrębnienie takich danych w prosty sposób nie było to możliwe podawano informacje dotyczące każdego z produktów osobno. Wyszukiwanie wykonywano w dniu 26 marca 2025 r.

Polska

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2025a, URPL 2025b).

Europa

Na stronach internetowych EMA podano, że najczęstszymi (występującymi u > 1 na 10 pacjentów) skutkami ubocznymi stosowania produktu leczniczego Padcev® w skojarzeniu z pembrolizumabem są: objawowa neuropatia czuciowa, świąd, męczliwość, biegunka, łysienie, wysypka, utrata masy ciała, osłabienie łaknienia, nudności, niedokrwistość, zaburzenia smaku, suchość skóry, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperglikemia, suchość oczu, wymioty, niedoczynność tarczycy i neutropenia. Jako nowy produkt leczniczy, Padcev® podlega dodatkowemu monitorowaniu bezpieczeństwa (symbol czarnego trójkąta); temu zabezpieczeniu nie podlega już produkt leczniczy Keytruda® (EMA Padcev 2025, EMA Keytruda 2025).

Raporty z posiedzeń Komitet ds. oceny ryzyka w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) przeszukiwano od daty pierwszej rejestracji terapii skojarzonej EV+P przez EMA, tj. od 26.08.2024 roku (decyzja dla produktu Padcev®; KE Padcev 2024, KE Keytruda 2024). W raportach dostępnych na dzień wyszukiwania nie odnaleziono żadnych wzmianek odnośnie oceny bezpieczeństwa porejestracyjnego ocenianej terapii ani planów takiej oceny w dostępnych harmonogramach przyszłych posiedzeń (EMA PRAC 2025a). Przy uwzględnieniu danych odnoszących się do bezpieczeństwa poszczególnych produktów leczniczych wchodzących w skład wnioskowanej terapii nie zidentyfikowano żadnych informacji dotyczących produktu Padcev® (EMA PRAC 2025a), odnaleziono jedynie dwa komunikaty o leku Keytruda® (pembrolizumab). W sprawozdaniu ze spotkania komisji z 28-31.10.2024 r. podano, że ze względu na przypadki twardziny obserwowane u pacjentów leczonych durwalumabem, wskazane jest przeprowadzenie szczegółowej analizy związku pomiędzy występowaniem takich zdarzeń a stosowaniem durwalumabu i innych inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, w tym: pembrolizumabu (ocena w toku) (EMA PRAC 2024). Z kolei, na spotkaniu komisji z 13-16 stycznia 2025 r. zadecydowano, że dostępne dowody naukowe nie pozwalają uznać związku pomiędzy występowaniem małopłytkowości mikroangiopatycznej a stosowaniem leków z klasy inhibitorów punktów kontrolnych i dalsze działania w tym kierunku nie są wskazane (EMA PRAC 2025b).

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, zawierającej informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono zgłoszenia dotyczące łącznie 3713 podejrzewanych zdarzeń niepożądanych substancji czynnej enfortumab wedotyny (stan na dzień 23.03.2025 r.). Najczęściej raportowano: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1652; 44,5%); zaburzenia układu nerwowego (n = 1216; 32,7%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 906; 24,4%). W przypadku pembrolizumabu łącznie zgłoszono 65 132 podejrzewane zdarzenia niepożądane (stan na dzień 23.03.2025 r.). Najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 14 348; 22,0%); nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 12 483; 19,1%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 11 309; 17,3%) (*EudraVigilance* 2025).

USA

W dokumencie rejestracyjnym FDA (*FDA Label*) dla produktu leczniczego Padcev® wśród niepożądanych reakcji leku (z uwzględnieniem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych), występujących u $\geq 20\%$ pacjentów, w odniesieniu do leczenia skojarzonego z pembrolizumabem wymieniono: zwiększenie aktywności AST, zwiększenie stężenia kreatyniny, wysypkę, zwiększenie stężenia glukozy, neuropatię obwodową, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie

aktywności ALT, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmęczenie, zmniejszenie stężenia sodu, zmniejszenie stężenia fosforanów, zmniejszenie stężenia albumin, świąd, biegunkę, łysienie, zmniejszenie masy ciała, osłabienie łaknienia, zwiększenie stężenia moczanów, zmniejszenie liczby neutrofilów, zmniejszenie stężenia potasu, suchość oczu, nudności, zaparcia, zwiększenie stężenia potasu, zaburzenia smaku, zakażenia układu moczowego i zmniejszenie liczby płytek krwi (*FDA Label Padcev 2025*). W specjalnych ostrzeżeniach („boxed warning”) w sekcji *Highlights Of Prescribing Information* dla produktu Padcev® wymieniono ryzyko wystąpienia poważnych i śmiertelnych niepożądanych reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa i Johnsona oraz toksycznej nekrolizy naskórka (*FDA Label Padcev 2025*). W analogicznym dokumencie dla leku Keytruda® (*FDA Label*) w części dotyczącej leczenia skojarzonego z enfortumabem wedotyny jako najczęstsze reakcje niepożądane, występujące u $\geq 20\%$ pacjentów wymieniono: wysypkę, neuropatię obwodową, zmęczenie, świąd, biegunkę, łysienie, zmniejszenie masy ciała, osłabienie łaknienia, suchość oczu, nudności, zaparcia, zaburzenia smaku i zakażenia dróg moczowych. W tym dokumencie nie zawarto sekcji „boxed warning” (*FDA Label Keytruda 2025*).

Wydanych przez FDA komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii skojarzonej EV+P poszukiwano od dnia pierwszej rejestracji tej terapii w USA, tj. od 03.04.2023 roku (*FDA 2023*). W okresie od kwietnia do czerwca 2023 r. zidentyfikowano nowy sygnał bezpieczeństwa (informacje dotyczące potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa uzyskiwane na podstawie danych z bazy FAERS), w odniesieniu do występowania stanów alergicznych („allergic conditions”) u chorych leczonych enfortumabem wedotyny. Jak podano w zaktualizowanej na dzień 28.08.2024 r. informacji dotyczącej tego sygnału, FDA „ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych” (*FDA 2024*).

W celu dokonania charakterystyki zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych terapii skojarzonej EV+P do bazy *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS; stan na dzień 31.12.2024 r.), do wspomnianej bazy wprowadzono hasła odnoszące się do obu składowych tej terapii (*enfortumab vedotin*, *enfortumab vedotin-ejfv*, *Padcev*, *pembrolizumab*, *Keytruda*), otrzymując w rezultacie wyjściową listę 74 371 zgłoszeń (w tym 64 235 dotyczące zdarzeń ciężkich [serious], z uwzględnieniem zgonów i 14 191 zgonów), w których występowało co najmniej jedno z wymienionych słów kluczowych. Dalsza analiza tej wyjściowej listy raportów wykazała, że zastosowanie u raportowanego pacjenta zarówno enfortumabu wedotyny, jak i pembrolizumabu, wskazano w 700 zgłoszeniach (w tym w 572 raportach dotyczących zdarzeń ciężkich, z uwzględnieniem zgonów i 109 zgonów); przy czym nie wszystkie odnalezione w ten sposób zgłoszenia musiały dotyczyć terapii skojarzonej (leki mogły być zastosowane jednocześnie lub w sekwencji). Z uwagi na brak możliwości prostego wyodrębnienia bardziej szczegółowych statystyk dla terapii skojarzonej w źródłowej bazie danych, informacje dotyczące najczęściej występujących kategorii

zdarzeń podano dla enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu odrębnie. W przypadku enfortumabu wedotyny (słowa kluczowe: *enfortumab vedotin*, *enfortumab vedotin-effv*, *Padcev*) łącznie odnotowano 3494 zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych, w tym 2899 zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 662 zgony. Najczęściej zgłaszano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1402; 40,1% [% zgłoszeń]); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1081; 30,9%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 790; 22,6%). W odniesieniu do pembrolizumabu (słowa kluczowe: *pembrolizumab*, *Keytruda*) łącznie odnotowano 71 575 zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych, w tym 61 906 zgłoszeń ciężkich zdarzeń niepożądanych (z uwzględnieniem zgonów) oraz 13 638 zgonów. Najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 21 193; 29,6%); zaburzenia żołądka i jelit (n = 13 836; 19,3%) oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 12 019; 16,8%) (FAERS 2025).

Świat

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre, zgromadzono 3236 zgłoszeń o, łącznie, 6630 podejrzewanych działaniach niepożądanych u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny (stan na dzień 23.03.2025 r.). Najczęściej [uwaga: baza VigiAccess™ podaje dane w postaci odsetków z liczby zgłoszonych działań niepożądanych, a nie z liczby zgłoszeń/pacjentów] raportowano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 1398; 21%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 956; 14%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 771; 12%). W odniesieniu do pembrolizumabu zgromadzono 89 028 zgłoszeń o, łącznie, 170 355 podejrzewanych działaniach niepożądanych. Najczęściej raportowano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 22 296; 13%); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 15 650; 9%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (n = 14 403; 8%) (VigiAccess 2025). Baza VigiAccess™ nie udostępnia danych dotyczących ciężkości ani stopnia nasilenia raportowanych zdarzeń.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem, w dawkach zgodnych z wnioskowanymi (wg zaleceń ChPL), w I linii leczenia chorych z miejscowo-zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w dniu 27 marca 2025 r. Zastosowane kwerendy i liczby trafień przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.

Rejestr	Kwerenda	Liczba trafień
<i>ClinicalTrials.gov</i>	(urothelial OR "transitional cell") AND (cancer OR carcinoma OR tumor) ((enfortumab AND vedotin) OR Padcev) AND (pembrolizumab OR Keytruda)	17
<i>clinicaltrialsregister.eu</i>	((urothelial OR "transitional cell") AND (cancer OR carcinoma OR tumor)) AND (((enfortumab AND vedotin) OR Padcev) AND (pembrolizumab OR Keytruda))	5

Poszukiwano badań w toku lub badań ukończonych, które nie zostały zidentyfikowane w systematycznym wyszukiwaniu badań opublikowanych. Wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*) oraz próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*). Uwzględniono wyłącznie pierwotne badania spełniające kryteria populacji i interwencji przyjęte w niniejszej analizie klinicznej. Pominęto badania już włączone do przeglądu systematycznego badań klinicznych lub wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów.

Zidentyfikowano 3 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę zidentyfikowanych badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Badania w toku oceniające enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w docelowej populacji pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem urotelialnym.

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Harmonogram, sponsorzy, aktualny status
NCT05845814 (MK-3475-04B/KEYMAKER-U04: Substudy 04B) Eudra-CT: 2022-001371-14	A Phase 1/2 Randomized, Umbrella Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab Plus Enfortumab Vedotin (EV) in Combination With Investigational Agents Versus Pembrolizumab Plus EV, as First-Line Treatment for Participants With Advanced Urothelial Carcinoma (KEYMAKER-U04): Substudy 04B	Metodyka: badanie kliniczne fazy I/II, z randomizacją do 3 grup, zaplanowane w ramach szerszego protokołu „parasolowego” Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa złożonych produktów leczniczych, zawierających faweze-limab/pembrolizumab z EV oraz wibostolimab/pembrolizumab z EV, w porównaniu z leczeniem skojarzonym pembrolizumabem z EV	Rozpoczęcie: 23.06.2023 r. Analiza główna: 31.05.2027 r. Zakończenie: 31.05.2027 r. Liczba uczestników: 390 Sponsorzy i współpracownicy: Merck Sharp & Dohme LLC Status: aktywne, nie rekrutuje

Identyfikatory (akronim)	Tytuł	Metodyka/cel	Harmonogram, sponsorzy, aktualny status
NCT06657157 (P-EVOLUTION)	Peripheral Neuropathy in Patients Receiving Pembrolizumab and Enfortumab Vedotin As First Line Treatment for Metastatic or Locally Advanced Urothelial Carcinoma. An Investigator-Initiated, Prospective, Multicenter, Non-Interventional Trial	Metodyka: prospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne Cel: ocena częstości występowania i ciężkości neuropatii obwodowej, wpływu tego działania niepożądanego na jakość życia i zmiany w schemacie dawkowania u pacjentów otrzymujących EV+P w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego w rzeczywistej praktyce klinicznej (Niemcy)	Rozpoczęcie: 10.2024 r. Analiza główna: 07.2026 r. Zakończenie: 10.2026 r. Liczba uczestników: 80 Sponsorzy i współpracownicy: LMU Klinikum Status: rekrutacja
NCT06138561	Management of Cisplatin-Ineligible Patients With Metastatic Bladder Cancer and The Role of Geriatric Assessments	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) Cel: ocena optymalnego podejścia w leczeniu zaawansowanego raka pęcherza moczowego u starszych pacjentów (w wieku ≥ 65 lat), niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, w tym porównanie EV+P vs GemCarbo we wpływie na jakość życia pacjentów	Rozpoczęcie: 05.03.2024 r. Analiza główna: 01.07.2025 r. Zakończenie: 01.03.2026 r. Liczba uczestników: 180 Sponsorzy i współpracownicy: Dana-Farber Cancer Institute Status: rekrutacja

Wśród 3 odnalezionych, nieopublikowanych badań w toku, oceniających EV+P w analizowanej populacji chorych, zidentyfikowano jedno badanie kliniczne I/II fazy (MK-3475-04B/KEYMAKER-U04: *Substudy 04B*), w którym ramię EV+P stanowi interwencję kontrolną (standard leczenia), stanowiący odniesienie dla nowych terapii eksperymentalnych I linii; główne wyniki tego badania mają być dostępne w maju 2027 roku. Pozostałe dwa trwające badania mają na celu ocenę terapii EV+P w rzeczywistej praktyce klinicznej, w zakresie dokonania bliższej charakterystyki występowania u pacjentów przyjmujących tę terapię neuropatii obwodowej (P-EVOLUTION) oraz porównawczej oceny wpływu EV+P względem schematu GemCarbo na jakość życia starszych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (NCT06138561). Analiza wyników wspomnianych badań obserwacyjnych została zaplanowana na, odpowiednio, lipiec 2026 r. i lipiec 2025 roku.

10 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 19 niezależnych przeglądów systematycznych, z czego 9 opracowań zawierało ilościowe metaanalizy odpowiadające (w ramach szerszego zagadnienia) analizowanemu problemowi decyzyjnemu, a 7 z nich zawierało porównanie z właściwym komparatorem: *Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*. We wszystkich siedmiu przeglądach systematycznych z porównawczą metaanalizą terapia EV+P wykazywała istotną przewagę nad standardową CTH I linii z udziałem pochodnej platyny. Niezależnie od zastosowanych metod statystycznych i zakresu terapii włączonych do metaanaliz, w porównaniu z CTH terapia EV+P związana była z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz istotnie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i całkowitych odpowiedzi. Ponadto w każdej z metaanaliz terapia EV+P stanowiła najskuteczniejszą interwencję spośród wszystkich uwzględnionych terapii I linii – oceniana terapia wykazywała przewagę zarówno nad CTH, jak i nad nierefundowanymi w Polsce terapiami, w tym kombinacjami CTH z immunoterapią. We wnioskach autorzy wszystkich opisywanych metaanaliz konsekwentnie wskazują EV+P jako terapię najskuteczniejszą spośród ocenianych schematów leczenia systemowego I linii nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego. Oceniana terapia wykazywała istotną statystycznie przewagę w ocenie OS, PFS i ORR nie tylko nad standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, ale również nad zróżnicowanymi kombinacjami immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (anty-PD-1/PD-L1) z chemioterapią, podwójną immunoterapią (anty-PD-1/PD-L1 + anty-CTLA-4) i immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii. Podjęta przez autorów jednego z przeglądów próba skorygowanego porównania EV+P z leczeniem podtrzymującym awelumabem w monoterapii, przy pewnych ograniczeniach metodologicznych, również sugerowała na wyższą skuteczność EV+P. Także w pozostałych odnalezionych przeglądach zawierających dane z badań oceniających EV+P (2 metaanalizy pojedynczych ramion/kohort, 3 metaanalizy bez odrębnej oceny EV+P vs CTH oraz 7 przeglądów bez metaanaliz) wnioski dotyczące terapii EV+P w leczeniu I linii zaawansowanego raka urotelialnego w wymienionych przeglądach były pozytywne, przy czym zwracano uwagę na istotne znaczenie uważnego monitorowania i leczenia objawów toksyczności tego schematu skojarzonego.

Do własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, w którym EV+P bezpośrednio porównano z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią z udziałem pochodnej platyny – *EV-302*, oraz dwie kohorty prospektywnego badania klinicznego bez właściwej grupy kontrolnej – *EV-103*, kohorty DE/A i K. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających EV+P w analizowanym wskazaniu.

EV+P vs CTH – badanie z randomizacją (EV-302)

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją, w którym dokonano porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania enfortumabu wedotyny (EV) w skojarzeniu z pembrolizumabem (terapia skojarzona EV+P) względem standardowej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny (CTH), u chorych na uprzednio nieleczzonego, miejscowo zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub przerzutowego raka urotelialnego – wielośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbę kliniczną III fazy, bez zaślepienia, z aktywnie leczoną grupą kontrolną: EV-302.

Dane i wyniki do analizy ekstrahowano z publikacji głównej (Powles 2024a) wraz z załącznikiem, końcową wersją protokołu badania i planem analizy statystycznej; doniesień konferencyjnych (Bedke 2024, Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Kikuchi 2024, Powles 2025); opublikowanych dokumentów rejestracyjnych EMA (EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024), publikacji zawierającej dodatkowe analizy wykonane przez FDA (Brave 2024) oraz niepublikowanego dokumentu udostępnionego przez Zleceniodawcę (CEA TR 2025).

Pacjentów włączonych do badania EV-302 (N = 886) przydzielono losowo do dwóch równoległych grup, w których stosowano dożylnie (i.v.) enfortumab wedotyny 1,25 mg/kg m.c. w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg. Enfortumab wedotyny podawano w dniach 1 i 8, a pembrolizumab – w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali jeden z dwóch standardowych schematów chemioterapii I linii (CTH), w zależności od możliwości kwalifikacji pacjenta do leczenia cisplatyną – GemCis (gemcytabina + cisplatyna) lub GemCarbo (gemcytabina + karboplatyna). W grupie kontrolnej dozwolone zastosowanie po CTH leczenia podtrzymującego (np. awelumabem), o ile było ono dostępne w danym regionie. W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do progresji, rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (CTH – 6 cykli; pembrolizumab – 35 cykli; EV – nie określono maksymalnej liczby cykli). Cross-over z grupy CTH do grupy EV+P nie było dozwolone. W dniu odcięcia danych do analizy głównej mediana czasu trwania leczenia w grupie EV+P wyniosła 9,4 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 4,1 miesiąca. U 32,2% pacjentów w grupie kontrolnej po CTH zastosowano leczenie podtrzymujące inhibitorem PD-1 lub PD-L1; u 94,4% pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące zastosowano awelumab. Po 0,7% pacjentów w obu grupach otrzymało w drugiej linii EV w monoterapii, natomiast w kolejnych liniach lek ten przyjął jeszcze 12,2% pacjentów w ramieniu CTH. Wpływ możliwości zastosowania po standardowej chemioterapii I linii awelumabu w leczeniu podtrzymującym lub monoterapii EV w dalszych liniach leczenia na skuteczność EV+P oceniano w zidentyfikowanych analizach podgrup.

W protokole badania EV-302 zdefiniowano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS; ocena progresji wg BICR). Ocenie poddano także punkty końcowe oparte na ocenie odpowiedzi (w tym ORR i DoR), wyniki zorientowane na pacjenta (dolegliwości bólowe w kwestionariuszu BPI-SF, jakość życia – EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L) oraz bezpieczeństwo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 17,2 miesiąca w analizie głównej (końcowej; data odcięcia: 08.08.2023 r.) oraz 29,1 miesiąca w dodatkowej analizie wykonanej po kolejnym roku trwania badania (data odcięcia: 08.08.2024 r.).

Ryzyko błędu systematycznego (RoB2) było ogółem niskie w ocenie OS, PFS i ORR; średnie w ocenie zdarzeń niepożądanych, a wysokie – w ocenie QoL.

Mediana wieku w badanej próbie wynosiła 69 lat, a większość chorych stanowili mężczyźni (76,7%), pacjenci rasy białej (67,5%) i pochodzący z Europy Zachodniej lub USA (62,8%), chorzy palący tytoń obecnie lub w przeszłości (65,5%) i guzem umiejscowionym pierwotnie w dolnych drogach moczowych (72,7%). Pacjenci włączeni do badania w większości charakteryzowali się dobrym stanem sprawności wg ECOG – 0 (49,4%) lub 1 (47,4%). Zajęcie narządów trzewnych stwierdzano najczęściej w odniesieniu do płuc (36,9%) i wątroby (22,5%); w populacji badania dobrze reprezentowani byli również pacjenci z przerzutami kostnymi (20,7%). Ponadto w populacji badania pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną nieznacznie przeważali nad chorymi, u których wykluczono możliwość zastosowania tego leku (odpowiednio 54,4% i 45,6%). Większość raportowanych charakterystyk wyjściowych było dobrze zbalansowanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS)

Analiza główna

W okresie obserwacji o medianie 17,2 mies. zmarło 30,1% pacjentów w grupie EV+P i 50,9% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 53% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,47 (95% CI: 0,38; 0,58), $p < 0,001$. Mediana OS w grupie EV+P wyniosła 31,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 16,1 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na prawie dwukrotne wydłużenie mediany OS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia

całkowitego w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 90,2% vs 81,9%; 78,2% vs 61,4% oraz 69,5% vs 44,7%, odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyniku przy odmiennych założeniach analitycznych.

W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać awelumab w leczeniu podtrzymującym po CTH I linii hazard zgonu dla porównania EV+P vs CTH był bardzo zbliżony do uzyskanego w populacji ITT. W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać monoterapię EV, w dalszych liniach leczenia po standardowej CTH I linii, hazard względny zgonu wskazywał na nieco mniejszą redukcję ryzyka w wyniku zastosowania EV+P zamiast CTH, w porównaniu z wynikami analizy w populacji ITT (HR równy, odpowiednio, 0,47 vs 0,642), jednak obserwowana w tej podgrupie redukcja ryzyka zgonu w wyniku zastosowania EV+P w I linii, o 36% względem CTH, nadal stanowi korzyść istotną statystycznie i klinicznie.

W pozostałych analizowanych podgrupach oszacowanie korzyści z EV+P w stosunku do CTH w postaci poprawy OS było wysoce spójne w analizowanych podgrupach pacjentów – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Zmniejszenie przewagi EV+P nad CTH względem wyniku w populacji ITT wystąpiło tylko w podgrupie pacjentów leczonych w Ameryce Północnej, jednak kliniczna istotność poprawy OS (redukcja ryzyka zgonu o 29%) została utrzymana także w tej subpopulacji.

Analiza w wydłużonym okresie obserwacji

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, obserwowano utrzymanie się przewagi EV+P nad CTH, w postaci znaczącej klinicznie poprawy OS wykazanej w analizie głównej. Do dnia daty odcięcia danych do analizy do progresji choroby zmarło 45,9% pacjentów w grupie EV+P i 66,9% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko zgonu, bez względu na jego przyczynę, było o 49% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,51 (95% CI: 0,43; 0,61), $p < 0,00001$ – co jest wynikiem porównywalnym do efektu wykazanego w analizie głównej. W wydłużonej obserwacji różnica median OS pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść EV+P, uległa zwiększeniu w stosunku do analizy głównej: mediana OS w grupie EV+P wyniosła 33,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 15,9 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na ponad dwukrotne wydłużenie mediany OS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia całkowitego w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 77,7% vs 61,1% po 12 miesiącach oraz 60,1% vs 35,4% po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia –

widoczne różnice na korzyść EV+P także były w pełni spójne z przewagą tej terapii wykazaną w analizie podstawowej.

Wyniki analiz w podgrupach także były spójne z uzyskanymi w analizie głównej. Dodatkowo stwierdzono, że uzyskanie CR na terapię EV+P skutkuje znaczącą redukcją ryzyka zgonu w stosunku do uzyskania CR w wyniku leczenia CTH (HR = 0,37 [95% CI: 0,17; 0,80]). Szacowane odsetki pacjentów z CR przeżywających 2 lata od rozpoczęcia leczenia wynosiły 95,4% w grupie EV+P vs 85,8% w grupie CTH.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Analiza główna

Do progresji choroby lub zgonu doszło u 50,5% pacjentów w grupie EV+P i 69,1% pacjentów w grupie CTH. Ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 55% mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, a różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie: HR = 0,45 (95% CI: 0,38; 0,54), $p < 0,001$. Mediana PFS w grupie EV+P wyniosła 12,5 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 6,3 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 72,8% vs 60,7%; 50,7% vs 21,6% oraz 43,9% vs 11,7%, odpowiednio po 6, 12 i 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyniku przy odmiennych założeniach analitycznych.

W subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać awelumab w leczeniu podtrzymującym po CTH I linii hazard progresji lub zgonu dla porównania EV+P vs CTH był tożsamy z uzyskanym w populacji ITT. Wynik uzyskany w subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać monoterapię EV, w dalszych liniach leczenia po standardowej CTH I linii, wskazywał na nieco mniejszą redukcję ryzyka zdarzenia PFS w wyniku zastosowania EV+P zamiast CTH, w porównaniu z wynikami analizy w populacji ITT (HR równy, odpowiednio, 0,45 vs 0,537), jednak obserwowana w tej podgrupie redukcja ryzyka progresji lub zgonu w wyniku zastosowania EV+P w I linii, o 46% względem CTH, nadal stanowi korzyść istotną statystycznie i klinicznie. Ponadto w tym wypadku rodzaj leczenia w kolejnej linii nie powinien mieć wpływu na PFS.

W pozostałych analizowanych podgrupach oszacowanie korzyści z EV+P w stosunku do CTH w postaci poprawy PFS było spójne z wynikiem w populacji ITT – pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę PFS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 i nektyny-4 w tkance nowotworu. Mniejszy niż w populacji ITT efekt EV+P zaobserwowano

jedynie w przypadku podgrupy chorych z pośrednim stopniem ekspresji nektyny-4 w tkankach guza nowotworowego, była to jednak podgrupa o bardzo małej liczebności (12% włączonych pacjentów), a przewaga EV+P nad CTH oraz kliniczna istotność poprawy PFS została utrzymana także w tej subpopulacji.

Analiza w wydłużonym okresie obserwacji

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, obserwowano utrzymanie się przewagi EV+P nad CTH, w postaci znaczącej klinicznie korzyści w PFS wykazanej w analizie głównej. Do dnia daty odcięcia danych do analizy do progresji choroby lub zgonu doszło u 59,3% pacjentów w grupie EV+P i 71,4% pacjentów w grupie CTH. Podobnie jak w analizie głównej, ryzyko progresji choroby lub zgonu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EV+P niż w grupie CTH, o 52%: HR = 0,48 (95% CI: 0,41; 0,57), $p < 0,00001$. Mediany PFS w grupach EV+P i CTH nie uległy zmianie w stosunku do wyników analizy podstawowej; wyniosły odpowiednio 12,5 miesiąca vs 6,3 miesiąca, co oznacza, że zastosowanie EV+P pozwoliło na blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS w porównaniu ze standardową chemioterapią I linii opartą na platynach. Wskaźnik przeżycia bez progresji choroby w porównywanych grupach EV+P vs CTH kształtował się na poziomie 51,4% vs 21,7% po 12 miesiącach oraz 37,1% vs 12,6% po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – widoczne różnice na korzyść EV+P także były w pełni spójne z przewagą tej terapii wykazaną w analizie podstawowej.

Wyniki analiz w podgrupach także były spójne z uzyskanymi w analizie głównej. Dodatkowo stwierdzono, że uzyskanie CR na terapię EV+P skutkuje znaczącą redukcją ryzyka progresji lub zgonu w stosunku do uzyskania CR w wyniku leczenia CTH (HR = 0,36 [95% CI: 0,21; 0,61]). Szacowane odsetki pacjentów z CR przeżywających bez progresji choroby 2 lata od rozpoczęcia leczenia wynosiły 78,2% w grupie EV+P vs 53,7% w grupie CTH.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Analiza główna

Odpowiedź na leczenie (ORR)

Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 67,7% (95% CI: 63,1%; 72,1%) pacjentów w grupie EV+P i u 44,4% (95% CI: 39,7%; 49,2%) chorych leczonych standardową CTH. W grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną, częściej uzyskiwano odpowiedź całkowitą (29,1% vs 12,5%) i odpowiedź częściową (38,7% vs 32,0%), a z mniejszą częstością niż w grupie CTH najlepszą odpowiedzią na leczenie była stabilizacja choroby (18,8% vs 33,8%) lub progresja choroby (8,7% vs 13,6%). Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie

było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 1,52 (95% CI: 1,35; 1,72), NNT = 5 (95% CI: 4; 6); $p < 0,0001$. Pacjenci leczeni EV+P uzyskiwali istotną statystycznie i klinicznie poprawę OS niezależnie od wieku, płci, wyjściowego stanu sprawności, możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną i umiejscowienia przerzutów, jak również niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w tkance nowotworu. Wielkość efektu była najmniejsza, w porównaniu z całą ocenianą populacją, w podgrupach chorych leczonych w Ameryce Północnej i pacjentów z nieupośledzoną czynnością nerek. Ponadto, w dodatkowej analizie przeprowadzonej przez autorów badania, ekspresja nektyny-4 nie stanowiła biomarkera prognostycznego odpowiedzi na leczenie dla terapii EV+P.

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 29,1% pacjentów w grupie EV+P i u 12,5% chorych leczonych standardową CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie było ponaddwukrotnie, istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 2,33 (95% CI: 1,75; 3,11), NNT = 7 (95% CI: 5; 9); $p < 0,0001$. Ocena w podgrupach z podziałem na pacjentów wyjściowo uznanych za kwalifikujących się lub za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną wykazała wynik statystycznie i klinicznie istotny na korzyść EV+P w obu wspomnianych subpopulacjach.

Kontrola choroby (DCR)

Kontrolę choroby, tj. odpowiedź lub stabilizację guza nowotworowego, uzyskano u 86,5% pacjentów leczonych EV+P i u 78,2% chorych poddanych CTH. Różnica w DCR na korzyść EV+P była statystycznie istotna: RR = 1,11 (95% CI: 1,04; 1,18), NNT = 13 (95% CI: 8; 31); $p < 0,0014$.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 33,4% i 60,7% chorych, odpowiednio w grupie EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P nie została osiągnięta (95% CI: 20,2; NE), natomiast w grupie CTH wyniosła 7,0 (95% CI: 6,2; 10,2) miesięcy. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 6, 12 i 18 miesięcy od uzyskania odpowiedzi wyniosły 85,9% vs 60,6%, 67,3% vs 35,2% oraz 59,6% vs 19,3%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Nie oszacowano HR. W podgrupach pacjentów kwalifikujących się i niekwalifikujących się do podania cisplatyny wyniki były spójne z wynikami analizy w całej populacji z odpowiedzią na leczenie – w obu podgrupach odpowiedzi na EV+P były długotrwałe, w związku z czym mediana DoR nie została osiągnięta.

Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)

Czas do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupach EV+P i CTH był zbliżony – mediana TTR w obu grupach wyniosła 2,1 miesiąca. Nie oszacowano HR.

Analiza w wydłużonym okresie obserwacji

Odpowiedź na leczenie (ORR)

W analizie przeprowadzonej po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku, uzyskano wyniki w pełni spójne z rezultatami głównej analizy badania. Całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 67,5% (95% CI: 62,9%; 71,9%) pacjentów w grupie EV+P i u 44,2% (95% CI: 39,5%; 49,0%) chorych leczonych standardową CTH. W grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną, częściej uzyskiwano odpowiedź całkowitą (30,4% vs 14,5%) i odpowiedź częściową (37,1% vs 29,7%), a z mniejszą częstością niż w grupie CTH najlepszą odpowiedzią na leczenie była stabilizacja choroby (19,0% vs 33,8%). Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej odpowiedzi na leczenie było istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 1,53 (95% CI: 1,35; 1,73), NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)

Wyniki uzyskane po dodatkowych 12 miesiącach, w okresie obserwacji o medianie wynoszącej blisko 2,5 roku, były spójne z rezultatami głównej analizy badania. Całkowitą odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v1.1, w ocenie BICR, odnotowano u 30,4% pacjentów w grupie EV+P i u 14,5% chorych leczonych standardową CTH. Prawdopodobieństwo uzyskania potwierdzonej, całkowitej odpowiedzi na leczenie było zatem nadal ponaddwukrotnie, istotnie statystycznie wyższe u pacjentów leczonych EV+P: RR = 2,10 (95% CI: 1,61; 2,74), NNT = 7 (95% CI: 5; 10).

Kontrola choroby (DCR)

W wydłużonym okresie obserwacji kontrolę choroby obserwowano u 86,5% pacjentów leczonych EV+P i u 78,0% chorych poddanych CTH. Różnica w DCR na korzyść EV+P była statystycznie istotna: RR = 1,11 (95% CI: 1,04; 1,18), NNT = 12 (95% CI: 8; 29). Wyniki te były spójne z uzyskanymi w analizie głównej.

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W wydłużonym okresie obserwacji, o medianie około 2,5 roku, w populacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 46,4% i 66,2% chorych, odpowiednio

w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P wyniosła 23,3 miesiąca, a w grupie CTH – 7,0 miesięcy, co oznacza, że przeciętny czas trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią na EV+P było ponad trzykrotnie dłuższy, niż u chorych z odpowiedzią na CTH. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 12 i 24 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 67,5% vs 35,1% oraz 49,4% vs 24,0%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH. Wyniki te są spójne z rezultatami analizy głównej.

Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR)

W okresie obserwacji o medianie około 2,5 roku, w populacji pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie, zdarzenia progresji lub zgonu wystąpiły u 22,6% i 46,9% chorych, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła w grupie EV+P nie została osiągnięta (95% CI: NE; NE), natomiast w grupie CTH wyniosła 15,2 (95% CI: 10,3; NE) miesięcy. Szacowane odsetki pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się po upływie 12 i 24 miesięcy od jej uzyskania wyniosły 84,3% vs 60,6% oraz 74,3% vs 43,2%, odpowiednio w grupach EV+P vs CTH.

Dolegliwości bólowe – ocena w kwestionariuszu BPI-SF

Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP)

Wg oceny w kwestionariuszy BPI-SF do progresji dolegliwości bólowych doszło u 43,3% pacjentów w grupie EV+P oraz u 40,6% chorych w grupie CTH. Mediana TTPP była liczbowo dłuższa u chorych leczonych EV+P, niż w grupie CTH, odpowiednio 14,2 vs 10,0 miesiąca, jednak hazard względny nie był istotny statystycznie: HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,17); p = 0,48374.

Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu

W 26 tygodniu od rozpoczęcia leczenia średnia ocena najgorszego bólu w obu porównywanych grupach wskazywała na redukcję ocenianych dolegliwości, przy czym zmniejszenie najgorszego bólu względem wartości wyjściowej było większe w grupie EV+P, niż w grupie CTH, o odpowiednio -0,61 vs -0,03 punktu. Przedział ufności wokół średniej różnicy w redukcji najgorszego bólu wskazuje na istotną statystycznie przewagę EV+P nad CTH: MD = -0,58 (95% CI: -1,05; -0,11). Zbliżony wynik odnotowano także w podgrupie pacjentów z wyjściowo odczuwanym bólem silnym lub umiarkowanym.

Jakość życia

Ocena w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30

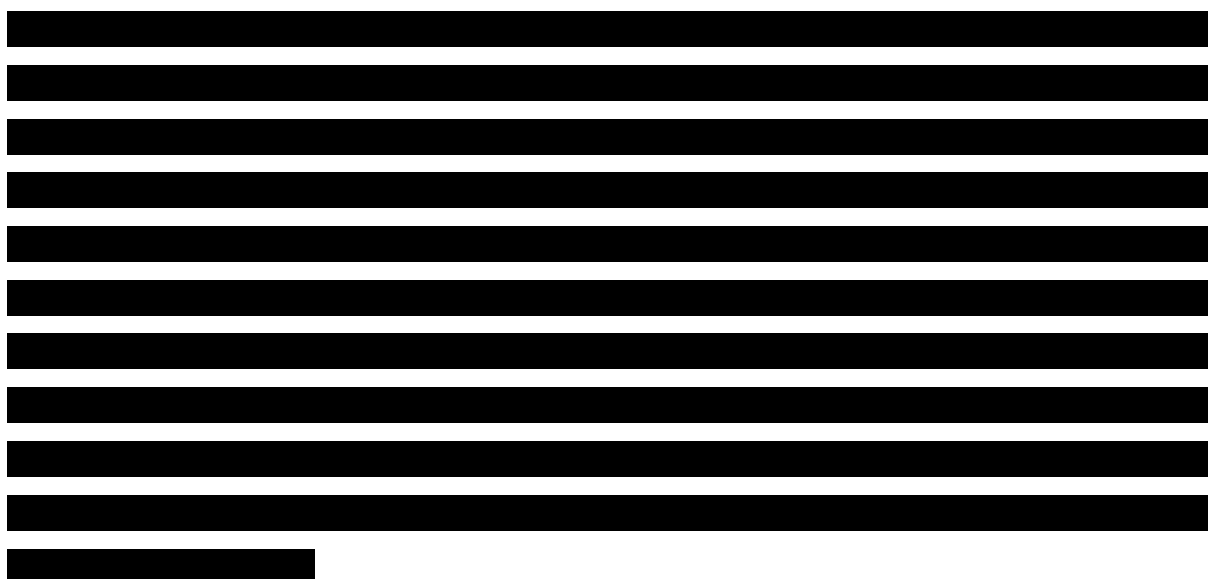
Mediana czasu do potwierdzonego pogorszenia oceny QoL (TTCD) wg wskaźnika GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 była liczbowo dłuższa w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH; odpowiednio 5,9 vs 3,2 miesiąca. Hazard względny pogorszenia GHS/QoL nie wskazywał jednak na różnice pomiędzy grupami: HR = 0,98 (95% CI: 0,79; 1,2).

Porównanie średnich zmian wskaźnika GHS/QoL w okresie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia wskazuje natomiast na lepszą jakość życia u pacjentów poddawanych ocenianej terapii skojarzonej EV+P, niż w grupie kontrolnej, wynik istotny statystycznie: MD = 2,5 (95% CI: 0,4; 4,7) pkt. Obserwowana przewaga EV+P nad CTH nie spełnia jednak kryteriów minimalnej różnicy istotnej klinicznie (zmiana/różnica o co najmniej 10 punktów). Zbliżone wyniki uzyskano w podgrupach pacjentów z wyjściowo silnymi lub umiarkowanie nasilonymi dolegliwościami bólowymi oraz w przypadku chorych kwalifikujących się do leczenia cisplatyną; w subpopulacji pacjentów niekwalifikujących się do cisplatyny średnia zmiana GHS/QoL w analizowanym okresie 26 tygodni była zbliżona w porównywanych ramionach badania.

Ponadto, w okresie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia w obu grupach badania EV-302 obserwowano pogorszenie jakości życia pacjentów w większości domen funkcjonalnych (z wyjątkiem funkcjonowania emocjonalnego), przy czym zmiany te były liczbowo mniejsze u chorych leczonych EV+P w porównaniu z CTH. Istotną statystycznie korzyść z leczenia EV+P, w porównaniu z CTH, w postaci mniejszego pogorszenia QoL w domenach funkcjonalnych, stwierdzono w odniesieniu do pełnienia ról społecznych (MD = 4,13 [95% CI: 1,47; 6,79]), funkcjonowania fizycznego (MD = 3,62 [95% CI: 1,54; 5,70]) i funkcjonowania poznawczego (MD = 2,15 [95% CI: 0,10; 4,20]); różnica w funkcjonowaniu społecznym nieistotna statystycznie (MD = 2,57 [95% CI: -0,07; 5,22]). W domenie funkcjonowania emocjonalnego odnotowano poprawę w obu grupach badania, liczbowo większą w grupie EV+P względem CTH (MD = 1,89 [95% CI: -0,19; 3,97]); różnica nieistotna statystycznie. Żadna z opisanych różnic nie spełnia kryterium istotności klinicznej.

Ocena w kwestionariuszu EQ-5D-5L

Średnia punktacja VAS, jak i wartość indeksu użyteczności pozostawały stabilne, przy niewielkich zmianach lub braku zmian względem wartości wyjściowych w okresie trwania badania (ocena EMA – brak opublikowanych danych liczbowych).



Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)

TEAEs wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem

W okresie leczenia i do miesiąca od ostatniej dawki leków podawanych w badaniu zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną, bardzo wysoką częstością w obu grupach badania; odpowiednio 99,8% vs 98,6% w grupach EV+P vs CTH. TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia obserwowano z nieznacznie mniejszą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, różnica istotna statystycznie: 73,0% vs 78,8%; RR = 0,93 (95% CI: 0,86; 1,00), NNT = 18 (95% CI: 9; 740). Ryzyko ciężkich TEAEs było istotnie statystycznie zwiększone u pacjentów leczonych EV+P, w porównaniu z CTH: 50% vs 39,0%; RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23). Nie odnotowano natomiast, pomiędzy porównywanymi grupami, znaczącej różnicy ryzyka TEAEs prowadzących do zgonu: 4,3% vs 3,2%; RR = 1,34 (95% CI: 0,68; 2,63). W grupie leczonej EV+P istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej obserwowano TEAEs prowadzące do przerwania leczenia (39,8% vs 21,5%; RR = 1,85 [95% CI: 1,50; 2,29]; NNH = 6 [95% CI: 5; 9]) lub przerw w podawaniu leku (78,9% vs 64,4%; RR = 1,22 [95% CI: 1,12; 1,33]; NNH = 7 [95% CI: 5; 12]); przy zbliżonej w obu grupach częstości TEAEs prowadzących do redukcji dawki (41,8% vs 40,9%).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były częste w obu grupach badania, odpowiednio 97,0% i 95,6% w grupach EV+P i CTH. TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z CTH: 55,9% vs 69,5%; RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 6; 14). Leczenie EV+P związane było z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka

wystąpienia ciężkiego TRAE, w porównaniu z ryzykiem w grupie CTH: 27,7% vs 19,6%; RR = 1,41 (95% CI: 1,11; 1,80), NNH = 13 (95% CI: 8; 41). Nie stwierdzono natomiast związanego z EV+P wzrostu ryzyka TRAEs prowadzących do zgonu, których częstość była taka sama w obu porównywanych grupach: 0,9% vs 0,9% (po 4 wystąpienia w każdej z grup). Istotnie częściej u pacjentów leczonych EV+P obserwowano TRAEs prowadzące do przerwania leczenia (35,0% vs 18,5%; RR = 1,89 [95% CI: 1,50; 2,40], NNH = 7 [95% CI: 5; 10]) lub do przerw w podawaniu leków (68,0% vs 52,9%; RR = 1,28 [95% CI: 1,15; 1,43], NNH = 7 [95% CI: 5; 12]); przy zbliżonej w obu grupach częstości TRAEs prowadzących do redukcji dawki (40,7% vs 37,9%).

TEAEs odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej zgłaszano TEAEs z grupy zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (83,2%), żołądka i jelit (75,0%) oraz układu nerwowego (74,8%), a najczęściej występującymi TEAE były obwodowa neuropatia czuciowa (52,0%), świąd (41,4%) i biegunka (37,7%).

Spośród TEAEs odnotowanych u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P większość odnotowanych grup Med-DRA SOC wystąpiła istotnie częściej u pacjentów leczonych EV+P niż w grupie kontrolnej. Największe bezwzględne różnice na niekorzyść EV+P względem CTH wystąpiły w przypadku zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (83,2% vs 25,9%; RR = 3,22 [95% CI: 2,73; 3,79]; NNH = 2 [95% CI: 2; 2]), zaburzeń układu nerwowego (74,8% vs 33,3%; RR = 2,25 [95% CI: 1,95; 2,60], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]) oraz zaburzeń oka (34,5% vs 6,0%; RR = 5,75 [95% CI: 3,88; 8,53], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]). Największe bezwzględne zwiększenie ryzyka poszczególnych TEAEs w grupie EV+P vs CTH odnotowano w odniesieniu do obwodowej neuropatii czuciowej (52,0% vs 10,2%; RR = 5,12 [95% CI: 3,82; 6,87], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]), świądu (41,4% vs 6,7%; RR = 0,35 [95% CI: 0,29; 0,40], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), wysypki plamisto-grudkowej (33,2% vs 3,5%; RR = 9,58 [95% CI: 5,73; 16,02], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]) i łysienia (34,5% vs 7,9%; RR = 4,40 [95% CI: 3,11; 6,23], NNH = 4 [95% CI: 4; 5]).

Odnotowano również TEAEs, które jednocześnie występowały u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH: zaburzenia krwi i układu chłonnego – ogółem (35,7% vs 78,5%; RR = 0,45 [95% CI: 0,40; 0,52], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]) oraz niedokrwistość (24,5% vs 61,7%; RR = 0,40 [95% CI: 0,33; 0,48], NNT = 3 [95% CI: 3; 4]), neutropenia (9,8% vs 41,8%; RR = 0,23 [95% CI: 0,17; 0,32], NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), nudności (26,4% vs 41,1%; RR = 0,64 [95% CI: 0,53; 0,78], NNT = 7 [95% CI: 5; 12]) i zaparcia (26,4% vs 33,9%; RR = 0,78 [95% CI: 0,63; 0,95], NNT = 14 [95% CI: 8; 66]).

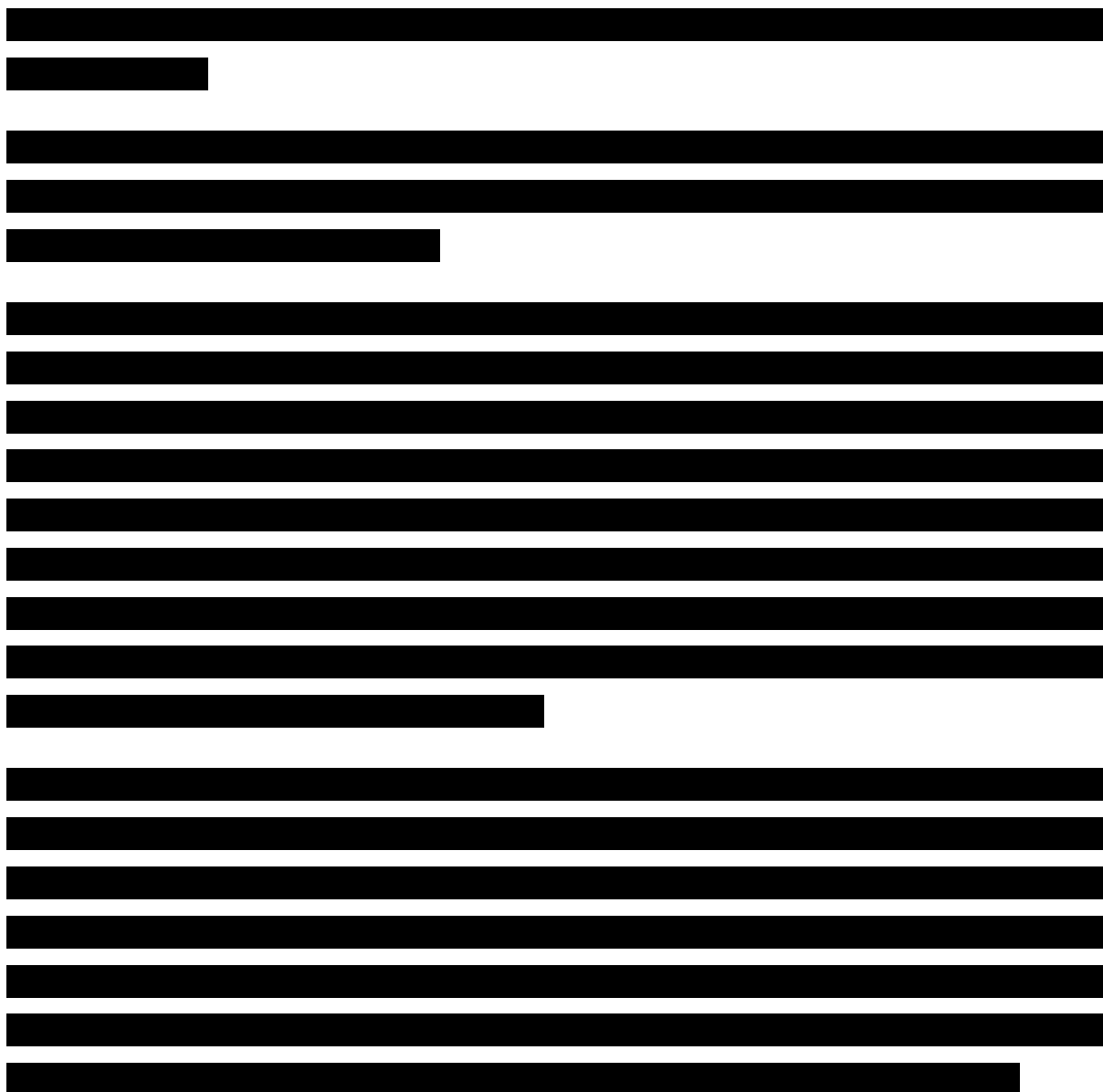
TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia odnotowane u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P (analiza główna)

Ogółem TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie EV+P były obserwowane z mniejszą częstością, niż w grupie kontrolnej: 70,9% vs 78,1%; RR = 0,91 (95% CI: 0,84; 0,98), NNT = 14 (95% CI: 8; 73).

U pacjentów leczonych EV+P w 3 lub 4 stopniu nasilenia najczęściej zgłaszano TEAEs z grupy zaburzeń metabolizmu i odżywiania (19,5%), skóry i tkanki podskórnej (17,7%) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (16,8%), a najczęściej występującymi, poważnymi TEAE były wysypka plamisto-grudkowa (8,2%), hiperglikemia (7,3%) i niedokrwistość (7,0%).

Spśród poważnych (stopień 3 lub 4) TEAEs odnotowanych u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie nowej terapii w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (17,7% vs 0,5%; RR = 38,38 [95% CI: 9,49; 155,21], NNH = 6 [95% CI: 5; 8]), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (19,5% vs 10,6%; RR = 1,84 [95% CI: 1,32; 2,57], NNH = 12 [95% CI: 8; 24]) oraz wysypkę plamisto-grudkową (8,2% vs 0,0%; RR = 71,84 [95% CI: 4,42; 1166,82], 13 [95% CI: 10; 18]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w odniesieniu do zaburzeń żołądka i jelit (12,5% vs 7,6%; RR = 1,64 [95% CI: 1,09; 2,47], NNH = 21 [95% CI: 12; 111]), biegunki (4,5% vs 1,4%; RR = 3,28 [95% CI: 1,33; 8,09], NNH = 32 [95% CI: 19; 109]), zwiększonej aktywności lipazy (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]), spadku masy ciała (3,6% vs 0,2%; RR = 15,75 [95% CI: 2,10; 118,21], NNH = 30 [95% CI: 20; 63]), hiperglikemii (7,3% vs 0,7%; RR = 10,50 [95% CI: 3,24; 34,02], NNH = 16 [95% CI: 11; 25]), zaburzeń układu nerwowego (9,3% vs 1,8%; RR = 5,04 [95% CI: 2,39; 10,63], NNH = 14 [95% CI: 10; 23]), obwodowej neuropatii czuciowej (3,9% vs 0,0%; RR = 34,44 [95% CI: 2,08; 570,98], NNH = 26 [95% CI: 18; 50]) i ostrego uszkodzenia nerek (5,0% vs 2,3%; RR = 2,17 [95% CI: 1,04; 4,52], NNH = 38 [95% CI: 20; 475]).

Odnotowano również TEAEs, które jednocześnie występowały w 3 lub 4 stopniu nasilenia u $\geq 3\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH – były to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (13,6% vs 56,6%; RR = 0,24 [95% CI: 0,19; 0,31], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]), niedokrwistość (7,0% vs 34,2%; RR = 0,21 [95% CI: 0,14; 0,30], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]) i neutropenia (5,0% vs 30,0%; RR = 0,17 [95% CI: 0,11; 0,26], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]).



Ciężkie TEAEs odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P

Ogółem SAEs, bez względu na związek z leczeniem, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 50,0% vs 39,0%; RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej zgłaszano SAEs z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych (15,9%), zaburzeń żołądka i jelit (10,7%) oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych (8,9%). Najczęściej występującymi SAEs były ostre uszkodzenie nerek (5,2%), zakażenie dróg moczowych (3,6%) i biegunka (3,2%).

Spośród ciężkich TEAEs odnotowanych u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowywano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia żołądka i jelit (10,7% vs 3,9%; RR = 2,72 [95% CI: 1,59; 4,66], NNH = 15 [95% CI: 10; 30]), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (5,9% vs 0,2%; RR = 25,59 [95% CI: 3,49; 187,72], NNH = 18 [95% CI: 13; 30]) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8,6% vs 3,5%; RR = 2,49 [95% CI: 1,39; 4,46], NNH = 20 [95% CI: 13; 50]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w odniesieniu do biegunki (3,2% vs 0,5%; RR = 6,89 [95% CI: 1,57; 30,13], NNH = 37 [95% CI: 23; 105]), ostrego uszkodzenia nerek (5,2% vs 2,5%; RR = 2,06 [95% CI: 1,02; 4,17], NNH = 38 [95% CI: 20; 752]) i zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]).

Obserwowano również SAEs, które jednocześnie występowały u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych EV+P, ale istotnie statystycznie rzadziej, niż u chorych poddanych standardowej CTH – były to: zaburzenia krwi i układu chłonnego (2,5% vs 9,7%; RR = 0,26 [95% CI: 0,13; 0,49], NNT = 14 [95% CI: 10; 25]), niedokrwistość (0,7% vs 3,9%; RR = 0,17 [95% CI: 0,05; 0,59], NNT = 31 [95% CI: 20; 80]) oraz zakażenie dróg moczowych (3,6% vs 7,2%; RR = 0,51 [95% CI: 0,28; 0,91], NNT = 29 [95% CI: 16; 189]).

TEAEs prowadzące do przerwania leczenia odnotowane u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P

Ogółem TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 39,8% vs 21,5%; RR = 1,85 (95% CI: 1,50; 2,29), NNH = 6 (95% CI: 5; 9).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej do przerwania leczenia prowadziły TEAEs z grup zaburzeń układu nerwowego (16,1%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6,8%) oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5,0%). Najczęściej jako TEAE stanowiące przyczynę przerwania leczenia zgłaszano obwodową neuropatię czuciową (11,1%), zapalenie płuc (2,0%) i wysypkę plamistogrudkową (1,6%).

Spośród TEAEs prowadzących do przerwania leczenia u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P, istotnie częściej w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowywano, przy największych różnicach bezwzględnych na niekorzyść ocenianej terapii, zaburzenia układu nerwowego (16,1% vs 0,5%; RR = 34,94 [95% CI: 8,62; 141,53], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), obwodową neuropatię czuciową (11,1% vs 0,2%, RR = 48,22 [95% CI: 6,69; 347,65], NNH = 10 [95% CI: 8; 13]) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (6,8% vs 0,2%, RR = 29,52 [95% CI: 4,04; 215,53], NNH = 16 [95% CI: 12; 24]); mniejsze, ale również istotne na niekorzyść EV+P różnice względem grupy CTH wystąpiły w ryzyku zaburzeń układu

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (5,0% vs 0,5%; RR = 10,83 [95% CI: 2,56; 45,75], NNH = 23 [95% CI: 15; 42]) i zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs)

TRAEs najczęstsze lub występujące w dużym nasileniu

Ogółem TRAEs, bez względu na stopień nasilenia, występowały ze zbliżoną częstością w grupach EV+P i CTH (97,0% vs 95,6%). W grupie EV+P najczęściej obserwowanymi TRAEs były obwodowa neuropatia czuciowa (50,0%), świąd (39,8%) i łysienie (33,2%). W związku ze standardową CTH najczęściej występowały niedokrwistość (56,6%), neutropenia (41,6%) i nudności (38,8%). U pacjentów leczonych EV+P istotnie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano związaną z leczeniem obwodową neuropatię czuciową (50,0% vs 9,9%; RR = 5,03 [95% CI: 3,73; 6,79], NNH = 3 [95% CI: 3; 3]), świąd (39,8% vs 4,8%; RR = 8,20 [95% CI: 5,32; 12,64], NNH = 3 [95% CI: 3; 4]), łysienie (33,2% vs 7,9%; RR = 4,23 [95% CI: 2,98; 5,99], NNH = 4 [95% CI: 4; 5]), wysypkę plamisto-grudkową (32,7% vs 3,2%; RR = 10,12 [95% CI: 5,94; 17,24], NNH = 4 [95% CI: 3; 5]), biegunkę (27,5% vs 11,1%; RR = 2,48 [95% CI: 1,83; 3,37]; NNH = 7 [95% CI: 5; 9]) i hiperglikemię (10,9% vs 0,7%; RR = 15,75 [95% CI: 4,94; 50,17], NNH = 10 [95% CI: 8; 14]). Z kolei ryzyko następujących TRAEs było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EV+P w porównaniu z CTH: zmęczenie (29,3% vs 36,0%; RR = 0,81 [95% CI: 0,67; 0,99], NNT = 15 [95% CI: 8; 200]), nudności (20,2% vs 38,8%; RR = 0,52 [95% CI: 0,42; 0,65], NNT = 6 [95% CI: 5; 8]), niedokrwistość (13,9% vs 56,6%; RR = 0,25 [95% CI: 0,19; 0,31], NNT = 3 [95% CI: 3; 3]), neutropenia (9,1% vs 41,6%; RR = 0,22 [95% CI: 0,16; 0,30], NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), zmniejszona liczba neutrofilów (3,6% vs 12,5%; RR = 0,29 [95% CI: 0,17; 0,50], NNT = 12 [95% CI: 9; 19]), małopłytkowość (3,4% vs 34,2%; RR = 0,10 [95% CI: 0,06; 0,17]; NNT = 4 [95% CI: 3; 4]), zmniejszona liczba płytek (0,7% vs 14,5%; RR = 0,05 [95% CI: 0,01; 0,15]; NNT = 8 [95% CI: 6; 10]).

Ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia ogółem było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (55,9% vs 69,5%; RR = 0,80 [95% CI: 0,72; 0,89], NNT = 8 [95% CI: 6; 14]). W grupie EV+P najczęściej obserwowanymi, poważnymi TRAEs były wysypka plamisto-grudkowa (7,7%), hiperglikemia (5,0%) i neutropenia (4,8%); w grupie CTH najczęściej zgłaszano niedokrwistość (31,4%), neutropenię (30,0%) i małopłytkowość (19,4%). U pacjentów leczonych EV+P istotnie częściej niż w grupie kontrolnej stwierdzano związaną z leczeniem, poważną obwodową neuropatię czuciową (3,6% vs 0,0%; RR = 32,48 [95% CI: 1,95; 539,63], NNH = 28 [95% CI: 19; 55]), wysypkę plamisto-grudkową (7,7% vs 0,0%; RR = 67,90 [95% CI: 4,18; 1104,09], NNH = 13 [95% CI: 10;

20]), biegunkę (3,6% vs 0,7%; RR = 5,25 [95% CI: 1,54; 17,88], NNH = 34 [95% CI: 21; 98]) oraz hiperglikemię (5,0% vs 0,0%; RR = 44,29 [95% CI: 2,69; 727,75], NNH = 20 [95% CI: 15; 35]). Istotnie rzadziej u chorych leczonych EV+P niż w grupie CTH stwierdzano natomiast poważną, związaną z leczeniem niedokrwistość (3,4% vs 31,4%; RR = 0,11 [95% CI: 0,06; 0,18], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]), neutropenię (4,8% vs 30,0%; RR = 0,16 [95% CI: 0,10; 0,25], NNT = 4 [95% CI: 4; 5]), zmniejszoną liczbę neutrofilów (2,5% vs 9,0%; RR = 0,28 [95% CI: 0,14; 0,53], NNT = 16 [95% CI: 11; 30]), małopłytkowość (0,5% vs 19,4%; RR = 0,02 [95% CI: 0,01; 0,09], NNT = 6 [95% CI: 5; 7]) oraz zmniejszoną liczbę płytek (0,0% vs 6,5%; RR = 0,02 [95% CI: 0,00; 0,28], NNT = 16 [95% CI: 12; 25]).

Podobnie jak w analizie głównej, w wydłużonym okresie obserwacji (mediana ok. 2,5 roku) ryzyko wystąpienia TRAE w co najmniej 3 stopniu nasilenia ogółem było istotnie statystycznie mniejsze u chorych leczonych EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną (57,3% vs 69,5%; RR = 0,82 [95% CI: 0,74; 0,91], NNT = 9 [95% CI: 6; 17]). Profil TRAEs najczęściej występujących u chorych leczonych EV+P pozostał spójny z zaobserwowanym w ramach analizy głównej, w zakresie częstości występowania, jak i stopnia nasilenia poszczególnych zdarzeń. Jak podają autorzy badania, w wydłużonej obserwacji nie wystąpiły nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa terapii EV+P.

Ciężkie TRAEs

Zgodnie z oceną EMA (przeprowadzoną na podstawie danych z analizy głównej), w grupie EV+P badania EV-302 nie stwierdzono żadnych ciężkich TRAEs (SAEs związanych z leczeniem) występujących u $\geq 3\%$ pacjentów (według MedDRA PT). W grupie poddawanej CTH ciężkimi TRAEs obserwowanymi u $\geq 3\%$ pacjentów (według MedDRA PT) były niedokrwistość (3,7%) i małopłytkowość (3,0%). Nie odnotowano żadnych ciężkich TRAEs, które występowałyby o $>5\%$ częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną. W okresie obserwacji o medianie ok. 2,5 roku w badaniu EV-302 odnotowano odpowiednio 5 (1,1%) i 4 (0,9%) zgony związane z leczeniem, odpowiednio w grupach EV+P i CTH. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

TRAEs prowadzące do przerwania leczenia

Ogółem TRAEs prowadzące do przerwania leczenia, występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie EV+P, w porównaniu z grupą kontrolną: 35,0% vs 18,5%; RR = 1,89 (95% CI: 1,50; 2,40), NNH = 7 (95% CI: 5; 10).

U pacjentów leczonych EV+P najczęściej do przerwania leczenia prowadziły TRAEs z grup zaburzeń układu nerwowego (15,0%), skóry i tkanki podskórnej (6,8%) oraz układu oddechowego, klatki

piersiowej i śródpiersia (4,5%). Najczęściej jako TRAE stanowiące przyczynę przerwania leczenia w grupie EV+P zgłaszano obwodową neuropatię czuciową (10,7%), a w grupie CTH – niedokrwistość (2,8%).

Istotnie statystycznie zwiększone ryzyko przerwania leczenia z powodu AE związanego z leczeniem w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH, odnotowano w przypadku zaburzeń układu nerwowego (15,0% vs 0,2%; RR = 64,95 [95% CI: 9,06; 465,87], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), obwodowej neuropatii czuciowej (10,7% vs 0,2%; RR = 46,25 [95% CI: 6,41; 333,74], NNH = 10 [95% CI: 8; 14]), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4,5% vs 0,0%; RR = 40,35 [95% CI: 2,45; 665,04], NNH = 22 [95% CI: 16; 40]), zapalenia płuc (2,0% vs 0,0%; RR = 18,70 [95% CI: 1,09; 320,27], NNH = 49 [95% CI: 30; 154]) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (6,8% vs 0,2%; RR = 29,52 [95% CI: 4,04; 215,53], NNH = 16 [95% CI: 12; 24]).

Istotnie rzadziej w grupie EV+P względem CTH leczenie było przerywane z powodu związanej z leczeniem niedokrwistości (0,2% vs 2,8%; RR = 0,08 [95% CI: 0,01; 0,63], NNT = 40 [95% CI: 25; 107]).

Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs)

AESIs zdefiniowane dla enfortumabu wedotyny

Spośród AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV w dowolnym stopniu nasilenia najczęściej w grupie EV+P odnotowywano reakcje skórne (66,8%), neuropatię obwodową (63,2%) oraz obwodową neuropatię czuciową (59,1%). Większość AESIs o znanym związku z EV wystąpiło istotnie statystycznie częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: reakcje skórne (66,8% vs 13,9%; RR = 4,82 [95% CI: 3,78; 6,15], NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), neuropatia obwodowa (63,2% vs 12,2%; RR = 5,16 [95% CI: 3,97; 6,71], NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), obwodowa neuropatia czuciowa (59,1% vs 11,8%; RR = 5,02 [95% CI: 3,83; 6,57], NNH = 3 [95% CI: 2; 3]), obwodowa neuropatia ruchowa (10,0% vs 1,2%; RR = 8,66 [95% CI: 3,47; 21,63], NNH = 12 [95% CI: 9; 18]), zaburzenia oka (21,4% vs 2,8%; RR = 7,71 [95% CI: 4,29; 13,85], NNH = 6 [95% CI: 5; 7]), suchość oka (18,6% vs 1,8%; RR = 10,09 [95% CI: 4,94; 20,59], NNH = 6 [95% CI: 5; 8]) i hiperglikemia (13,0% vs 0,7%; RR = 18,70 [95% CI: 5,90; 59,25], NNH = 9 [95% CI: 7; 12]). Zbliżona w obu grupach była natomiast częstość reakcji związanych z wlewem.

Spośród AESIs o znanym związku ze stosowaniem EV obserwowanych w 3–5 stopniu nasilenia najczęściej w grupie EV+P odnotowywano reakcje skórne (15,5%), neuropatię obwodową 30 (6,8%) i hiperglikemię (6,1%). Większość poważnych AESIs o znanym związku z EV występowało istotnie statystycznie częściej w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH: reakcje skórne (15,5% vs 0,2%; RR = 66,92 [95% CI: 9,33; 479,78], NNH = 7 [95% CI: 6; 9]), neuropatia obwodowa (6,8% vs 0,0%; RR = 60,03 [95% CI: 3,68;

978,64], NNH = 15 [95% CI: 11; 23]), obwodowa neuropatia czuciowa (4,3% vs 0,0%; RR = 38,38 [95% CI: 2,32; 633,68], NNH = 24 [95% CI: 16; 43]), obwodowa neuropatia ruchowa (2,7% vs 0,0%; RR = 24,60 [95% CI: 1,46; 414,25], NNH = 37 [95% CI: 24; 88]), hiperglikemia (6,1% vs 0,0%; RR = 54,13 [95% CI: 3,31; 884,55], NNH = 17 [95% CI: 12; 26]). W żadnej z grup badania nie odnotowano wystąpienia w 3–5 stopniu nasilenia związanych z leczeniem EV zaburzeń oka, suchości oka ani reakcji związanych z wlewem.

Większość z odnotowanych AESIs było możliwych do opanowania poprzez modyfikację dawkowania.

W okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil AESIs związanych z leczeniem EV pozostał spójny z wynikami analizy głównej.

AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu

Najczęściej występujące AESIs zdefiniowane dla pembrolizumabu były jednocześnie istotnie statystycznie częściej obserwowane w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH – były to: poważne reakcje skórne (17,1% vs 0,5%; RR = 36,90 [95% CI: 9,12; 149,35], NNH = 7 [95% CI: 5; 8]), niedoczynność tarczycy (10,7% vs 0,7%, RR = 15,42 [95% CI: 4,84; 49,16], NNH = 11 [95% CI: 8; 15]), zapalenie płuc (9,5% vs 0,2%; RR = 41,33 [95% CI: 5,71; 298,97], NNH = 11 [95% CI: 9; 16]), nadczynność tarczycy (4,5% vs 0,5%; RR = 9,84 [95% CI: 2,31; 41,85], NNH = 25 [95% CI: 17; 50]), zapalenie wątroby (3,2% vs 0,5%; RR = 6,89 [95% CI: 1,57; 30,13], NNH = 37 [95% CI: 23; 105]) i zapalenie jelita grubego (2,7% vs 0,0%; RR = 24,60 [95% CI: 1,46; 414,25], NNH = 37 [95% CI: 24; 88]).

Także najczęściej występujące AESIs w stopniu 3–5 predefiniowane dla pembrolizumabu były jednocześnie istotnie statystycznie częściej obserwowane w grupie EV+P, w porównaniu z grupą CTH – były to: poważne reakcje skórne (11,8% vs 0,0%; RR = 103,33 [95% CI: 6,40; 1668,67], NNH = 9 [95% CI: 7; 12]) i zapalenie płuc (3,6% vs 0,2%; RR = 15,75 [95% CI: 2,10; 118,21], NNH = 30 [95% CI: 20; 63]).

Większość z odnotowanych AESIs było możliwych do opanowania poprzez modyfikację dawkowania.

W okresie obserwacji wydłużonym do ok. 2,5 roku (mediana) profil AESIs zdefiniowanych dla pembrolizumabu pozostał spójny z wynikami analizy głównej.

Bezpieczeństwo w podgrupach pacjentów kwalifikujących lub niekwalifikujących się do leczenia cisplatiną

Profil zdarzeń niepożądanych, będących przedmiotem specjalnego monitorowania, predefiniowanych w protokole badania odrębnie dla EV i pembrolizumabu na podstawie wcześniejszych badań i

doświadczenia klinicznego, w analizie uwzględniającej wyjściowy status pacjentów pod względem możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną, był generalnie spójny z oceną ryzyka TRAEs i AESIs w ogólnej populacji oceny bezpieczeństwa. W obu podgrupach TRAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w obu podgrupach występowały nieco częściej u chorych leczonych CTH. W obu podgrupach najczęściej notowanymi AESIs związanymi z leczeniem EV były reakcje skórne, hiperglikemia i neuropatia obwodowa, a najczęściej notowanymi AESIs predefiniowanymi dla pembrolizumabu – poważne reakcje skórne i zapalenie płuc.

Immunogenność

Wyjściowo w grupie EV+P nie wykryto obecności ADA u 358/377 ocenianych chorych. Po rozpoczęciu leczenia 96,9% pacjentów w tej podgrupie nadal miała wynik ujemny. U 3,1% odnotowano, po rozpoczęciu leczenia, obecność badanych przeciwciał. U pozostałych 19/377 chorych z dostępnymi próbkami wyjściowo wynik oznaczenia ADA był dodatni. U większości, 57,9%, z nich nie wykryto przeciwciał w próbkach pobieranych po rozpoczęciu leczenia. Badane przeciwciała utrzymywały się w surowicy 42,1% chorych w tej podgrupie. U żadnego z pacjentów dodatnie miano przeciwciał nie było obserwowane w badaniu po wzmocnieniu podaniem leku.

EV+P – badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej (EV-103: kohorty DE/A i K)

Badanie EV-103 to wieloośrodkowe, wielokohortowe badanie kliniczne Ib/II fazy, oceniające bezpieczeństwo i aktywność przeciwnowotworową enfortumabu wedotyny stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych na Ia/mUC. Badanie obejmowało wiele kohort uwzględnionych w następujących fazach: eskalacja dawki, rozszerzenie dawki i badanie z randomizacją. Do niniejszej analizy klinicznej włączono dwie odrębne kohorty oceniane w ramach EV-103, zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego: kohorty DE/A i K. Obie wymienione kohorty to eksperymentalne próby kliniczne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EV+P w leczeniu chorych na uprzednio nieleczzonego Ia/mUC, którzy nie kwalifikowali się do chemioterapii opartej na cisplatynie. Kohorta DE/A obejmowała chorych zakwalifikowanych do kohorty A (część fazy rozszerzania dawki) oraz wybranych pacjentów z kohorty ocenianej w ramach fazy eskalacji dawki (DE, *dose escalation*), analizę przeprowadzono w schemacie jednoramiennym. Kohorta K to próba z randomizacją, w ramach której włączanych pacjentów losowo przypisywano do jednej z grup leczonych: EV z pembrolizumabem vs EV w monoterapii. Jednak, EV w monoterapii nie jest właściwym komparatorem w niniejszej analizie klinicznej, w związku z czym nie ekstrahowano danych dla tej grupy chorych i na potrzeby analizy własnej grupę pacjentów leczonych EV+P w kohorcie K traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej.

W obu analizowanych kohortach ocenianą interwencję stanowiło leczenie skojarzone enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem (EV+P). EV w dawce równej 1,25 mg/kg (maksymalna dawka całkowita: 125 mg) podawano dożylnie w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu, a pembrolizumab w stałej dawce 200 mg stosowano dożylnie w 1 dniu każdego cyklu. Zaplanowane leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby (dopuszczano pewne wyjątki), nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży, zakończenia badania przez sponsora lub otrzymania maksymalnej dopuszczalnej liczby cykli leczenia pembrolizumabem.

Zarówno kohorta DE/A, jak i kohorta K to próby wieloośrodkowe, które na potrzeby analizy własnej traktowano jako otwarte, eksperymentalne próby kliniczne, bez właściwych grup kontrolnych – podtyp II D w klasyfikacji AOTMiT. Są to próby kliniczne wysokiej jakości, ocenione na 7/8 punktów w skali NICE.

W analizie wykorzystano następujące źródła danych dla kohorty DE/A: publikację główną *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a* (+poster *Friedlander 2021b*), *Gupta 2023* i *Rosenberg 2024a* (+poster *Rosenberg 2024b*) oraz dokumenty *EPAR Keytruda 2024* i *EPAR Padcev 2024*. Dla kohorty K informacje zaczerpnięto z publikacji głównej *O'Donnell 2023a* oraz z następujących źródeł: publikacja *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a* (+ prezentacja *Friedlander 2023b*), dokumenty *EPAR Keytruda 2024* i *EPAR Padcev 2024*. Dla obu kohort informacje dot. metodyki pochodziły ze wspólnego protokołu (dla badania EV-103), stanowiącego załącznik do publikacji *O'Donnell 2023a*.

Liczebność analizowanych grup, obejmujących pacjentów leczonych EV+P wyniosła 45 chorych w kohorcie DE/A oraz 76 chorych w kohorcie K. W analizowanych kohortach mężczyźni stanowili kolejno 80,0% oraz 71,1% chorych, a mediana wieku leczonych pacjentów była równa odpowiednio 69 oraz 71 lat. W obu kohortach, w większości przypadków guz pierwotny był zlokalizowany w pęcherzu moczowym (DE/A: 66,7%, K: 60,5%), u prawie połowy pacjentów obecny był rak urotelialny z komponentą innych podtypów histologicznych (DE/A: 48,9%, K: 47,4%), a przerzuty do narządów wewnętrznych były obecne u większości chorych (DE/A: 84,4%, K: 84,2%). Zgodnie z przyjętymi kryteriami selekcji, wszyscy pacjenci zostali uznani przez badacza za osoby niekwalifikujące się do terapii opartej na cisplatynie.

Skuteczność kliniczna

Odpowiedź na leczenie

W analizie ORR w ocenie BICR, przy uwzględnieniu najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla kohorty DE/A, odsetek pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiła potwierdzona odpowiedź

na leczenie był równy 73,3% (CR: 15,6%, PR: u 57,8%). Kontrolę choroby uzyskano u 84,4% chorych. W analizowanej kohorcie, wśród 33 pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie EV+P, mediana DoR wyniosła 22,1 miesiąca, a prawdopodobieństwo utrzymania się odpowiedzi przez co najmniej rok oszacowano na 63,9% i przez co najmniej 2, 3, 4 lub 5 lat – na 47,0%. W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty K, odsetek pacjentów z ORR był równy 64,5% (CR: 10,5%, PR: 53,9%). Wśród 49 chorych, u których wystąpiła ORR, mediana TTR była równa 2,07 miesiąca, a mediana DoR nie została osiągnięta. U 65,6% chorych odpowiedź na leczenie utrzymywała się przez ≥ 12 miesięcy.

Dla kohorty DE/A, wyniki analizy ORR w ocenie badacza, były dostępne dla mediany obserwacji równej 24,9 miesiąca. odsetek pacjentów z ORR był równy 73,3% (CR: 15,6%, PR: 57,8%), a kontrolę choroby uzyskano u 93,3% chorych leczonych EV+P. W analizowanej kohorcie, wśród chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie, mediana TTR była równa 2,1 miesiąca, a mediana DoR – 25,6 miesiąca. Prawdopodobieństwo utrzymywania się odpowiedzi przez co najmniej 12 miesięcy oszacowano na 63,6%, a przez co najmniej 24 miesiące – na 50,3%. Z kolei, w kohorcie K (analiza pierwotna, mediana obserwacji: 14,8 mies.), ORR odnotowano u 61,8% chorych, w tym CR – u 11,8%, a PR – u 50,0% pacjentów. Kontrolę choroby uzyskano u 86,8% pacjentów leczonych EV+P. Uzyskane wyniki były spójne z podstawową wersją analizy ORR, prowadzonej według oceny BICR, stopień zgodności wyniósł 86,7%.

Przeżycie wolne od progresji choroby

W kohorcie DE/A, do DCO 13.10.2020, wśród chorych leczonych EV+P odnotowano 23 zdarzenia PFS. Mediana PFS (w ocenie badacza) wyniosła 12,3 miesiąca, 12-miesięczne PFS oszacowano na 52,1%, a 24-miesięczne PFS – na 45,5%. W analizie uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji (DCO 20.11.2023), mediana PFS (ocena BICR) wyniosła 12,7 miesiąca, a prawdopodobieństwo pozostawania bez zdarzenia (tj. progresji choroby lub zgonu) po roku oszacowano na 55,0%, po 2 latach – na 41,1%, a po 3, 4 i 5 latach – na 38,2%. W kohorcie K, w analizie pierwotnej, do DCO 10.06.2022), wśród chorych leczonych EV+P wystąpiło 31 zdarzeń progresji lub zgonu, mediana PFS nie została osiągnięta, 6-miesięczne PFS oszacowano na 73,8%, a 12-miesięczne PFS – na 55,1%. W analizie uaktualnionej, uwzględniającej dodatkowe 3 miesiące obserwacji odnotowano bardzo zbliżone wyniki.

Przeżycie całkowite

W kohorcie DE/A, w najbardziej aktualnej analizie (mediana obserwacji równa 62,1 mies.) zaobserwowano następujące wyniki: zdarzenie (zgon) wystąpiło u 25 pacjentów leczonych EV+P, a mediana OS była równa 26,1 miesiąca. Prawdopodobieństwa przeżycia co najmniej roku oraz 2, 3 i 4 lat od rozpoczęcia leczenia EV+P oszacowane na odpowiednio: 83,4% oraz 56,4%, 49,1%, 44,1% i 41,5%. W analizie

uwzględniającej najdłuższy dostępny okres obserwacji dla kohorty K (mediana obserwacji: 17,6 mies.) odnotowano 23 zgony wśród pacjentów leczonych EV+P. Mediana OS nie została osiągnięta, a prawdopodobieństwa przeżycia przez co najmniej 6 i 12 miesięcy oszacowano kolejno na 88,2% oraz 81,5%.

Jakość życia

Informacje dotyczące jakości życia pacjentów leczonych EV+P dostępne były jedynie dla kohorty K (dane dla DCO 10.06.2022, zaczerpnięte z publikacji *Milowsky 2024*). Analizę PROs prowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy w momencie oceny wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia, odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie z zadanych kwestionariuszy (N = 65).

Ocena w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30:

- GHS/QoL utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie przez większość analizowanego okresu obserwacji – obserwowane wahania nie przekroczyły granicy istotności klinicznej (średnia zmiana po 24 tyg.: 1,59 pkt. [SE: 2,84]). Zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie funkcjonowania emocjonalnego chorych (średnia zmiana po 24 tyg.: 10,20 pkt. [SE: 2,43]). W odniesieniu do pozostałych domen funkcjonalnych, odnotowano pewne zmiany w zakresie funkcjonowania chorych podczas leczenia EV+P jednak nie były one istotne klinicznie.
- Po rozpoczęciu leczenia EV+P zaobserwowano istotną klinicznie poprawę w zakresie dolegliwości bólowych (średnia zmiana po 24 tyg.: –14,99 pkt. [SE: 3,56]) i zaburzeń snu (średnia zmiana po 24 tyg.: –15,22 pkt. [SE: 3,92]). Ponadto, podczas leczenia EV+P zaobserwowano poprawę w odniesieniu do występowania zaparć, jednak wspomniana zmiana nie osiągnęła istotności klinicznej (średnia zmiana po 24 tyg.: –8,01 [SE: 3,54]). Po około 3 tygodniach zaobserwowano istotne klinicznie pogorszenie w zakresie występowania biegunki (średnia zmiana: 12,57 pkt. [SE: 2,73]), z następującym powrotem do stanu zbliżonego do wyjściowego. Dla pozostałych domen dotyczących występowania objawów, występowały pewne zmiany występujące w trakcie leczenia EV+P, jednak obserwowane wahania nie osiągnęły istotności klinicznej.
- W analizowanej kohorcie, stabilną poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia odnotowano u 44,2% chorych, wśród tych pacjentów mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 13,4 miesiąca. Ponadto, u 76,7% pacjentów zaobserwowano utrzymujące się zmniejszenie dolegliwości bólowych, mediana czasu do uzyskania stabilnej poprawy wyniosła 1,2 miesiąca. U prawie połowy analizowanych pacjentów uzyskano stabilną poprawę w zakresie zmęczenia i funkcjonowania fizycznego, a u ponad 60% chorych – utrzymującą się poprawę

w funkcjonowaniu emocjonalnym i pełnieniu ról społecznych, mediany czasu do zdarzenia dla wymienionych aspektów jakości życia to kolejno: 10,3 mies., mediany nie osiągnięto, 4,2 mies. i 1,6 mies.

Ocena w kwestionariuszu BPI-SF:

- Wyjściowo, wśród 62 chorych, którzy wypełnili kwestionariusz BPI-SF, 28 pacjentów (45,2%) jako najgorszy ból występujący w ciągu ostatnich 24 godzin wskazało ból poważny lub umiarkowany. Po rozpoczęciu leczenia EV+P, po 24 tygodniach obserwacji, zaobserwowano istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia najgorszego bólu z ostatnich 24 godzin: średnia zmiana: -2,07 pkt. (SE: 0,37). Ponadto, po 24 tygodniach obserwacji odnotowano poprawę w odniesieniu do: średniego nasilenia bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, natężenia bólu oraz wpływu dolegliwości bólowych na funkcjonowanie, średnie zmiany wyniosły kolejno: -1,38 (SE: 0,31), -1,16 (SE: 0,30) oraz -1,32 (SE: 0,33).
- Wyjściowo, leki opioidowe stosowało 28,3% pacjentów, dla których były dostępne odpowiednie dane (15/53). Po rozpoczęciu leczenia EV+P było to: 30,6% chorych po 8 tygodniach obserwacji, 16,7% chorych – po 12 tygodniach oraz 15,4% – po 24 tygodniach.
- Utrzymującą się, istotną klinicznie poprawę w zakresie najgorszego bólu występującego w ciągu ostatnich 24 godzin odnotowano u 73,9% chorych uwzględnionych w analizie, mediana czasu do wystąpienia zdarzenia była równa 1,1 miesiąca. Poprawę w zakresie wpływu bólu na funkcjonowanie odnotowano u 58,1% chorych, z medianą czasu do zdarzenia równą 1,3 miesiąca.
- Po 24 tygodniach obserwacji po rozpoczęciu leczenia EV+P, istotną klinicznie poprawę w zakresie najgorszego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, względem wartości wyjściowej, odnotowano u 47% pacjentów uwzględnionych w analizie, u 44% chorych utrzymywał się na stan stabilny, a pogorszenie odnotowano u 8% pacjentów.

Ocena w kwestionariuszu EQ-5D-5L:

- Wyjściowo, w analizowanej kohorcie, średni wynik punktowy EQ-VAS, oceniający ogólny stan zdrowia chorego, wyniósł 71,98 pkt., a po 24 tygodniach obserwacji, punktacja EQ-VAS utrzymywała się na względnie zbliżonym poziomie, równym średnio 76,37 pkt.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs)

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 13.10.2020, co najmniej jedno TRAEs (dowolnego stopnia nasilenia) wystąpiło u 95,6% pacjentów leczonych EV+P, TRAEs ≥ 3 stopnia odnotowano u 64,4%, a ciężkie (*serious*) TRAEs – u 15,6% chorych. Z kolei, w kohorcie K, w analizie przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 14,8 mies., odsetek pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiło ≥ 1 SAE był równy 23,7%, a TRAEs ≥ 3 stopnia zaobserwowano u 63,2% chorych. W kohorcie DE/A redukcję dawkowania z powodu TRAEs zastosowano u 31,1% chorych, a zakończenia leczenia wymagało 24,4% pacjentów. Wśród pacjentów włączonych do kohorty K, odsetek chorych z TRAEs wymagającymi zakończenia leczenia EV lub pembrolizumabem był równy 47,4%, a odsetek chorych z TRAEs prowadzącymi do czasowego przerwania leczenia EV i/lub pembrolizumabem – 68,4%. Przypadki TRAEs prowadzących do zgonu odnotowano u jednego pacjenta w kohorcie DE/A i u 3 chorych w kohorcie K. W kohorcie K, w analizie uwzględniającej wydłużony o około 3 miesiące okres obserwacji, profil bezpieczeństwa EV+P był podobny do profilu działań niepożądanych zaobserwowanego w analizie pierwotnej, a odsetki pacjentów z wybranymi kategoriami zdarzeń niepożądanych utrzymywały się na bardzo zbliżonym poziomie.

Najczęstsze TRAEs

W kohorcie DE/A najczęściej obserwowano następujące TRAEs (bez względu na stopień nasilenia): obwodowa neuropatia czuciowa (55,6%), zmęczenie (51,1%) i alopecja (48,9%). W kohorcie K, w analizie pierwotnej zmęczenie (56,6%), obwodowa neuropatia czuciowa (51,3%) i alopecja (46,1%) również należały do najczęściej obserwowanych TRAEs, a w analizie uaktualnionej, uwzględniającej dodatkowe 3 miesiące obserwacji, odsetki pacjentów ze zdarzeniem utrzymały się na takim samym poziomie lub były nieznacznie wyższe (zmęczenie: 56,6%, obwodowa neuropatia czuciowa: 53,9%, alopecja: 46,1%). Do najczęstszych TRAEs obserwowanych wśród pacjentów włączonych do kohorty K należała także wysypka plamisto-grudkowa (46,1% pacjentów w analizie pierwotnej; 47,4% pacjentów, w analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji). Z kolei, w kohorcie DE/A wystąpienie wysypki plamisto-grudkowej odnotowano u 35,6% chorych.

W kohorcie DE/A najczęściej odnotowano następujące TRAEs ≥ 3 stopnia: zwiększona aktywność lipazy (17,8%), zmęczenie (11,1%) i wysypka plamisto-grudkowa (11,1%). Z kolei, w kohorcie K, w analizie pierwotnej wśród TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia najczęściej obserwowano: wysypkę plamisto-grudkową (17,1%), zmęczenie (9,2%) oraz neutropenię (9,2%), a w analizie uwzględniającej wydłużony okres obserwacji, odsetki pacjentów ze zdarzeniem utrzymały się na takim samym poziomie (wysypka plamisto-

grudkowa: 17,1%, zmęczenie: 9,2%, neutropenia: brak danych). Pozostałe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w ≥ 3 stopniu nasilenia występowały u kilku procent pacjentów.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI)

W kohorcie DE/A, do daty odcięcia danych 20.11.2023 najczęściej obserwowano następujące AESI dla enfortumabu wedotyny, związane z leczeniem: reakcje skórne (66,7%), neuropatia obwodowa (62,2%) i zaburzenia dotyczące oka (40,0%), w tym suchość oka, obniżona ostrość wzroku i schorzenia rogówki. Hiperglikemię i reakcje związane z wlewem obserwowano rzadziej, odsetki pacjentów ze zdarzeniem dowolnego stopnia nasilenia wynosiły odpowiednio 11,1% oraz 6,7%. W najbardziej aktualnej analizie dla kohorty K najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem to również reakcje skórne (67,1%), neuropatia obwodowa (63,2%) i zaburzenia dotyczące oka (26,3%), a hiperglikemia związana z leczeniem i reakcje związane z wlewem wystąpiły kolejno u 14,5% oraz 3,9% chorych. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem to reakcje skórne i hiperglikemia, odsetki pacjentów ze zdarzeniem wyniosły kolejno 22,2% i 8,9% dla kohorty DE/A oraz 21,1% i 6,6% dla kohorty K. Dla pozostałych AESI dla EV, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia występowały jedynie u kilku procent pacjentów lub nie odnotowano żadnych przypadków takich zdarzeń.

W dostępnych źródłach AESI dla pembrolizumabu raportowano jako liczby i odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia odnotowano poszukiwane zdarzenie, bez względu na ocenę związku ze stosowanym leczeniem (TEAEs). W najbardziej aktualnych analizach dla analizowanych kohort, spośród AESI dla pembrolizumabu (bez względu na stopień nasilenia), najczęściej obserwowano występowanie poważnych reakcji skórnych, w kohorcie DE/A – u 24,4% chorych, w kohorcie K – u 27,6% pacjentów. Ponadto, w obu analizowanych kohortach występowały przypadki niedoczynności tarczycy (6,7% w kohorcie DE/A oraz 13,2% w kohorcie K), zapalenia płuc (6,7% w kohorcie DE/A i 9,2% w kohorcie K), zapalenia jelita grubego (6,7% w kohorcie DE/A i 3,9% w kohorcie K) i innych. Przy uwzględnieniu wyłącznie zdarzeń ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęściej obserwowano występowanie poważnych reakcji skórnych, które odnotowano u 22,2% chorych w kohorcie DE/A i u 19,7% pacjentów w kohorcie K. Pozostałe AESI dla pembrolizumabu, w co najmniej 3 stopniu nasilenia wystąpiły jedynie u kilku pacjentów lub nie odnotowano żadnych przypadków takich zdarzeń.

11 Dyskusja

Rak urotelialny to złośliwy nowotwór wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, obejmujący takie lokalizacje jak pęcherz moczowy, moczowód, miedniczka nerkowa i cewka moczowa (ICD-10: C65-68). Najczęściej występuje u osób w starszym wieku (największa zachorowalność w grupie wiekowej 80-84 lata), prawie trzy razy częściej u mężczyzn niż wśród kobiet. Najczęstszym pierwotnym umiejscowieniem raka urotelialnego jest pęcherz moczowy – rak pęcherza moczowego wywodzący się z komórek nabłonka przejściowego, jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u mężczyzn w Polsce i stanowi około 90-95% wszystkich nowotworów urotelialnych ogółem. Przeżycie pacjentów z rakiem pęcherza zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wieku i płci, a główną przyczyną zgonów z powodu raka urotelialnego jest przerzutowa postać choroby, dotycząca głównie płuc, wątroby lub kości. Rocznie w Polsce na raka urotelialnego zapada ponad 7 tys. osób, a ponad 3,8 tys. z tego powodu umiera (APD Padcev 2025).

Możliwości leczenia chorych z miejscowo-zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym różnią się w zależności od możliwości ich zakwalifikowania do chemioterapii związkami platyny (w szczególności – do leczenia cisplatyną, uważanej za skuteczniejszą od karboplatyny) i obecności ekspresji PD-1/PD-L1 w tkankach guza. Jednak spośród rekomendowanych wytycznymi klinicznymi immunoterapii inhibitorami PD-1 lub PD-L1 możliwych do zastosowania w I linii leczenia chorych z ekspresją PD-1/PD-L1 żaden nie jest w Polsce objęty powszechną refundacją. Jedyną dostępną w ramach systemu refundacji w Polsce terapią I linii jest obecnie chemioterapia (kombinacja gemcytabiny z cisplatyną, a u pacjentów, których nie można zakwalifikować do cisplatyny – z karboplatyną), umożliwiająca jedynie nieznaczne, krótkotrwałe wydłużenie życia pacjentów. W Europie odsetek pacjentów z miejscowo-zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymują terapię pierwszej linii wynosi od 45% do 85%, a wielu pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym nigdy nie otrzymuje leczenia pierwszej linii. Średni czas przeżycia pacjentów otrzymujących jakiekolwiek leczenie pierwszej linii wynosi od 10,8 do 14,5 miesiąca, a po otrzymaniu terapii początkowej mniej niż 50% pacjentów z Ia/mUC otrzyma leczenie drugiej linii, przy czym zgon pacjenta jest często podawanym powodem, dla którego nie kontynuują oni terapii w drugiej linii leczenia (APD Padcev 2025).

Aktualnie proponowane rozszerzenie programu leczenia raka urotelialnego umożliwi wykorzystanie już w pierwszej linii leczenia połączonej skuteczności dwóch terapii od odmiennych mechanizmach działania, stosowanych już w leczeniu tego nowotworu jako monoterapie, bądź w innych schematach skojarzonych: koniugatu przeciwciało-lek (enfortumab wedotyny) i immunoterapii anty-PD-1 (pembrolizumab). Enfortumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek, ukierunkowany na nektynę-4, białko

adhezyjne znajdujące się na powierzchni komórek raka urotelialnego. Składa się ono z w pełni ludzkiego przeciwciała IgG1 kappa, sprzężonego ze środkiem niszczącym mikrotubule MMAE za pośrednictwem maleimidokaproilo walino-cytrulinowego łącznika rozszczepianego przez proteazę. Uwolnienie MMAE rozrywa sieć mikrotubul w komórce nowotworu, powodując następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i śmierć komórki na drodze apoptozy (*ChPL Padcev 2024, APD Padcev 2025*). Od listopada 2023 roku enfortumab wedotyny jest objęty w Polsce refundacją w monoterapii, u pacjentów z miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wyczerpano już możliwości leczenia chemioterapią z udziałem pochodnej platyny, jak i immunoterapią inhibitorami PD-1 lub PD-L1 (*MZ 20/10/2023, MZ 18/12/2024*). Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Lek ten wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza (*ChPL Keytruda 2025, APD Padcev 2025*). Skojarzenie enfortumabu wedotyny z inhibitorami PD-1 powoduje zwiększoną aktywność przeciwnowotworową spójną z komplementarnymi mechanizmami działania indukowanej przez MMAE cytotoksyczności komórkowej oraz indukcją immunogennej śmierci komórki oraz wzmożenie aktywności układu odpornościowego poprzez hamowanie PD-1 (*ChPL Padcev 2024, APD Padcev 2025*).

Celem prezentowanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem w I linii leczenia miejscowo-zaawansowanego – niere-sekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego. Jako właściwe komparatory ustalono chemioterapię standardową tj. leczenie skojarzone gemcytabiną z pochodną platyny, cisplatyną lub karboplatyną, jako jedyną wskazywaną w wytycznych praktyki klinicznej terapię I linii refundowaną w Polsce i stanowiącą powszechną praktykę kliniczną. Dodatkowo u pacjentów, u których po podaniu 4-6 cykli chemioterapii nie doszło do progresji nowotworu, w okresie od 4 do 10 tygodni od ostatniego podania CTH możliwe jest zastosowanie w ramach programu lekowego leczenia podtrzymującego inhibitorem PD-L1 – awelumabem, w monoterapii. Pełną, aktualnie dostępną w I linii strategię leczenia systemowego można zatem określić jako zastosowanie standardowej CTH opartej na pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną), z możliwością zastosowania leczenia podtrzymującego awelumabem (szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów zawarto w APD; *APD Padcev 2025*).

W celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem w docelowej populacji pacjentów, opracowano strategię wyszukiwania o wysokiej

czułości, którą następnie zaimplementowano w bazach piśmiennictwa medycznego Pubmed, Embase i Cochrane. Strategia pozwoliła na szeroki przegląd badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących ocenianej interwencji. Wyszukiwanie w bazach bibliograficznych zostało uzupełnione, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi (AOTMiT 2016), o poszukiwanie potencjalnie niezidentyfikowanych badań w innych źródłach, m.in. dokumentacji publikowanej przez EMA i rejestrach badań klinicznych. W wyniku przeprowadzonego, systematycznego wyszukiwania, do przeglądu włączono 1 badanie kliniczne z randomizacją, w którym EV+P bezpośrednio porównano z właściwym komparatorem, tj. standardową chemioterapią z udziałem pochodnej platyny – EV-302, oraz dwie kohorty prospektywnego badania klinicznego bez właściwej grupy kontrolnej – EV-103, kohorty DE/A i K. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających EV+P w analizowanym wskazaniu. W analizie klinicznej uwzględniono również opublikowane przeglądy systematyczne odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu. Wśród uwzględnionych w odnalezionych przeglądach systematycznych publikacji źródłowych (artykułów pełnotekstowych i doniesień konferencyjnych) opisujących pierwotne badania oceniające EV+P w docelowej populacji pacjentów nie zidentyfikowano jakiegokolwiek pracy, która nie zostałaby odnaleziona i poddana systematycznej selekcji we własnym wyszukiwaniu systematycznym, co potwierdza odpowiednią czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wieloośrodkowej, międzynarodowej, randomizowanej próbie klinicznej III fazy EV-302 leczenie skojarzone enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem (EV+P) porównano ze standardową chemioterapią I linii z udziałem pochodnej platyny (CTH) – GemCis lub GemCarbo, w zależności od możliwości kwalifikacji do leczenia cisplatyną, określonej dla każdego pacjenta przed randomizacją. Populację tego badania stanowili pacjenci z rozpoznaniem raka urotelialnego, miejscowo zaawansowanego – nieresekcyjnego lub z przerzutami, dotychczas nieleczeni systemowo w tym stadium zaawansowania. W analizie głównej wyników tego RCT, w około 1,5-roczej obserwacji wykazano, że terapia skojarzona EV+P, w porównaniu ze standardową CTH I linii z udziałem cisplatyny lub karboplatyny, skutkowała zmniejszeniem ryzyka zgonu o ponad połowę (HR = 0,47) i podwojeniem mediany przeżycia całkowitego (z 16,1 miesiąca w grupie kontrolnej do 31,5 miesiąca w grupie EV+P). Oceniane leczenie skojarzone było również wysoce skuteczne w redukcji ryzyka progresji lub zgonu, o 55% względem CTH, a w grupie EV+P obserwowano blisko dwukrotne wydłużenie mediany PFS (z 6,3 miesiąca w grupie kontrolnej do 12,5 miesiąca w grupie EV+P). Po 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia 69,5% pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV+P nadal żyło (w grupie kontrolnej – 45%), a 44% z nich pozostawało w tym czasie wolnymi od progresji nowotworu (w grupie kontrolnej – 12%). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg RECIST (v1.1) było istotnie wyższe w grupie EV+P niż u chorych leczonych standardową CTH (68% vs 44%), przy tym zastosowanie EV+P związane było

z podwojeniem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej remisji nowotworu (29% vs 12,5%). W obu grupach na wystąpienie odpowiedzi na leczenie oczekiwano po ok. 2 miesiące, natomiast odpowiedzi uzyskane u pacjentów leczonych EV+P utrzymywały się dłużej, niż odpowiedzi na CTH – mediana DoR w grupie CTH wynosiła 7 miesięcy, a w grupie EV+P nie została osiągnięta w okresie obserwacji. U 35% pacjentów w grupie EV+P obiektywne odpowiedzi na leczenie EV+P utrzymywały się jeszcze po 18 miesiącach od ich uzyskania, w porównaniu do 19% pacjentów z odpowiedzią na CTH.

Kolejna analiza wyników, przeprowadzona po dodatkowych 12 miesiącach obserwacji w pełni potwierdziła wyniki analizy głównej. Po około 2,5 roku od rozpoczęcia leczenia terapia skojarzona EV+P, w porównaniu ze standardową CTH I linii z udziałem cisplatyny lub karboplatyny, skutkowała zmniejszeniem ryzyka zgonu o ok. 50% (HR = 0,51) i ponad dwukrotnym wydłużeniem mediany OS (z 15,9 miesiąca w grupie kontrolnej do 33,8 miesiąca w grupie EV+P), jak również wymierną redukcją ryzyka progresji lub zgonu, o ponad 50% (HR = 0,48) i blisko dwukrotnym wydłużeniem mediany PFS (odpowiednio z 6,3 do 12,5 miesiąca). Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia 60% pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych EV+P nadal żyło (w grupie kontrolnej – 35%), a 37% z nich pozostawało w tym czasie wolnymi od progresji nowotworu (w grupie kontrolnej – 13%). Przeciętny czas trwania odpowiedzi u chorych z odpowiedzią na EV+P było ponad trzykrotnie dłuższy, niż u chorych z odpowiedzią na CTH (23 vs 7 miesięcy), a 74% pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie EV+P (vs 43% w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na CTH) pozostawało w remisji przez co najmniej kolejne 2 lata.

Co istotne, opisana, spektakularna skuteczność EV+P była uzyskiwana także w przypadku możliwości zastosowania w grupie kontrolnej (po CTH) leczenia podtrzymującego awelumabem, jak również monoterapii enfortumabem wedotyny w późniejszych liniach leczenia. Ponadto analiza w podgrupach wykazała, że istotne statystycznie i klinicznie korzyści z ocenianego leczenia skojarzonego odnoszą zarówno pacjenci kwalifikujący się do leczenia cisplatyną, jak i chorzy ze wskazaniami do zastosowania karboplatyny – schemat EV+P w I linii leczenia nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego wykazał zdecydowaną przewagę w skuteczności zarówno nad schematem GemCarbo, jak i nad uważanym za skuteczniejszy, schematem GemCis. Także stopnie ekspresji PD-L1 ani nektyny-4 w tkance guza (potencjalnych biomarkerów odpowiedzi, odpowiednio, na pembrolizumab i enfortumab wedotyny) nie stanowiły czynników różnicujących skuteczność ocenianej terapii w porównaniu z CTH.

Zdarzenia niepożądane w badaniu *EV-302* występowały bardzo często w obu porównywanych grupach chorych. Pomiędzy ramionami EV+P a CTH obserwowano różnice odzwierciedlające odmienne mechanizmy działania porównywanych terapii. U pacjentów leczonych EV+P znacząco częściej, niż w grupie

kontrolnej, notowano związaną z leczeniem obwodową neuropatię czuciową, świąd, łysienie, wysypkę plamisto-grudkową, biegunkę i hiperglikemię; rzadziej natomiast niż u leczonych CTH występowały związane z leczeniem zmęczenie, nudności i zaburzenia obrazu krwi. W co najmniej 3 stopniu toksyczności wg NCI-CTCAE (wersja 4.03) w grupie EV+P istotnie częściej występowała związana z leczeniem obwodowa neuropatia czuciowa, wysypka plamisto-grudkowa, biegunka i hiperglikemia a w grupie CTH – związana z leczeniem niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Ogółem profil AEs obserwowany u chorych poddawanych terapii skojarzonej EV+P był spójny ze znaną toksycznością enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu stosowanych w monoterapiach, a występujące zdarzenia niepożądane specyficznie związane z EV+P – możliwe do opanowania. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w grupie EV+P prawie dwukrotnie częściej niż u leczonych CTH prowadziły do przerwania leczenia, niemniej w interpretacji tego wyniku należy wziąć pod uwagę znacznie dłuższą medianę czasu trwania terapii w pierwszej z porównywanych grup (odpowiednio 9,4 vs 4,1 miesiąca; 12 vs 6 cykli). Opisany profil bezpieczeństwa leczenia EV+P pozostał spójny w obserwacji wydłużonej o kolejne 12 miesięcy; w dodatkowym okresie obserwacji nie odnotowano jakichkolwiek nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa tej terapii.

W grupie EV+P nie obserwowano ujemnego wpływu intensywnej terapii skojarzonej EV+P na jakość życia pacjentów mierzoną narzędziami EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L, przy nieznacznie lepszej jakości życia pacjentów z leczonych EV+P, w porównaniu z chorymi poddawanyymi CTH, w odniesieniu do zmian ogólnego wskaźnika GHS/QoL i niektórych domen funkcjonalnych kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Nie użytkano natomiast zakładanej przewagi ocenianej terapii nad CTH w redukcji czasu do progresji dolegliwości bólowych ocenianych w kwestionariuszu BPI-SF, a odnotowana różnica w zmianie nasilenia najgorszego bólu, na korzyść EV+P, była nieznaczna.

W prezentowanej analizie klinicznej wyniki badania *EV-302* zostały wsparte obserwacjami uzyskanymi w dwóch innych, niezależnych kohortach pacjentów leczonych w I linii schematem EV+P w ramach wielośrodkowego, prospektywnego badania klinicznego *EV-103* (kohorty DE/A i K). Do wspomnianych kohort kwalifikowano wyłącznie pacjentów niekwalifikujących się do CTH opartej na cisplatynie, a wyniki badania *EV-103* stanowiły podstawę wstępnej, warunkowej rejestracji terapii EV+P w USA (procedura *accelerated approval*, po uzyskaniu wyników RCT *EV-302* przekształcona w rejestrację „konwencjonalną”). Obserwowane w badaniu *EV-103*, wysokie odsetki obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 73,3% i 64,5% w kohortach DE/A i K), były zbliżone do odnotowanych w ramieniu EV+P badania *EV-103* (67,7%), przy również długotrwanie utrzymujących się odpowiedziach. Mediana OS obserwowana w ramieniu EV+P RCT *EV-302* (31,5 miesiąca) mieści się natomiast pomiędzy medianami OS notowanymi

w kohortach DE/A i K badania *EV-103* (odpowiednio 26,1 i nie osiągnięta). Badanie *EV-103* stanowi zatem dodatkowe uwiarygodnienie wyników kluczowego dla oceny efektywności klinicznej EV+P badania z randomizacją *EV-302*, w szczególności w odniesieniu do pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną.

Do analizy klinicznej włączono 19 niezależnych, opublikowanych przeglądów systematycznych, z czego 9 opracowań zawierało ilościowe metaanalizy odpowiadające (w ramach szerszego zagadnienia) analizowanemu problemowi decyzyjnemu, a 7 z nich zawierało porównanie z właściwym komparatorem: *Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*. We wszystkich siedmiu przeglądach systematycznych z porównawczą metaanalizą terapia EV+P wykazywała istotną przewagę nad standardową CTH I linii z udziałem pochodnej platyny. Niezależnie od zastosowanych metod statystycznych i zakresu terapii włączonych do metaanaliz, w porównaniu z CTH terapia EV+P związana była z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz istotnie wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi i całkowitych odpowiedzi. Ponadto w każdej z metaanaliz terapia EV+P stanowiła najskuteczniejszą interwencję spośród wszystkich uwzględnionych terapii I linii (poza CTH nieobjętych refundacją w Polsce). We wnioskach autorzy wszystkich opisywanych metaanaliz konsekwentnie wskazują EV+P jako terapię najskuteczniejszą spośród ocenianych schematów leczenia systemowego I linii nieresekcyjnego/przerzutowego raka urotelialnego. Oceniana terapia wykazywała istotną statystycznie przewagę w ocenie OS, PFS i ORR nie tylko nad standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, ale również nad zróżnicowanymi kombinacjami immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego (anty-PD-1/PD-L1) z chemioterapią, podwójną immunoterapią (anty-PD-1/PD-L1 + anty-CTLA-4) i immunoterapią anty-PD-1/PD-L1 w monoterapii. Podjęta przez autorów jednego z przeglądów próba skorygowanego porównania EV+P z leczeniem podtrzymującym awelumabem w monoterapii, przy pewnych ograniczeniach metodologicznych, również wskazywała na wyższą skuteczność EV+P. W pracach wtórnych uwzględniających wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii I linii leczenia zaawansowanego – nieresekcyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego zwracano ponadto uwagę na istotne znaczenie uważnego monitorowania i leczenia objawów toksyczności tego schematu skojarzonego.

Wysoka efektywność kliniczna ocenianej terapii została już uznana przez towarzystwa naukowe takie jak ESMO, EAU i NCCN, zdecydowanie rekomendujące stosowanie schematu EV+P w I linii leczenia miejscowo-zaawansowanego (nieresekcyjnego) lub uogólnionego raka urotelialnego, zarówno u pacjentów kwalifikujących się, jak i niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (*APD Padcev 2025*). Z uwagi na połączenie dwóch nowoczesnych produktów leczniczych ograniczeniem stosowania wnioskowanego

schematu leczenia może być jego koszt, niemniej należy mieć na uwadze, że w Polsce nie podjęto dotychczas refundacji żadnej z rekomendowanych w ostatnich latach terapii I linii innej niż klasyczna chemioterapia, takich jak niwolumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, czy też atezolizumab lub pembrolizumab w monoterapii, a zastosowanie awelumabu w monoterapii ograniczone jest do pacjentów, u których chemioterapia i tak dała najlepsze rezultaty. Sytuacja taka wskazuje na narastanie istotnej, niezaspokojonej potrzeby klinicznej w docelowej grupie pacjentów. Uzyskane w prezentowanej analizie klinicznej wyniki zarówno bezpośredniego porównania z chemioterapią, jak i wyniki niezależnie przeprowadzonych, pośrednich porównań z innymi, nierefundowanymi schematami leczenia I linii, zdecydowanie wskazują na objęcie przez terapię EV+P pozycji nowego standardu leczenia, który powinien zostać jak najszybciej udostępniony pacjentom w Polsce.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Zidentyfikowano tylko jedno badanie z odpowiednią grupą kontrolną (RCT *EV-302*). Niemniej było to badanie III fazy, z dużą próbą ($N = 886$), okresem obserwacji adekwatnym do oczekiwanego czasu przeżycia pacjentów (mediana okresu obserwacji 17,2 mies. w analizie głównej i 29,1 mies. w dodatkowej analizie eksploracyjnej), z dobrze reprezentowanymi podgrupami chorych obciążonych pogorszoną prognozą (chorzy z przerzutami do wątroby, pierwotnym umiejscowieniem nowotworu w górnych drogach moczowych), oceniające szerokie spektrum punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa, w tym wyników zorientowanych na pacjenta. Mocnego wsparcia wniosków z badania *EV-302* dostarczyły ponadto, również włączone do analizy klinicznej, niezależnie przeprowadzone, opublikowane porównania pośrednie, oparte na przeglądach systematycznych, w których terapię EV+P porównano pośrednio do zmetaanalizowanych grup CTH opublikowanych badań RCT, oceniających także inne terapie I linii (*Di Civita 2024, Gasperoni 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monteiro 2024, Yanagisawa 2025, Zhao 2024*) – każda z metaanaliz wykazała niekwestionowaną przewagę EV+P nad standardową CTH opartą na cisplatinie lub karboplatinie.
- Ograniczenia wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej analizy:
 - Populacja RCT *EV-302*, jak i pozostałych włączonych badań klinicznych (*EV-103*, kohorty DE/A i K) wykazywała pewne rozbieżności w porównaniu z populacją wnioskowanego programu:
 - kryteria włączenia do RCT *EV-302* umożliwiały kwalifikację pacjentów z oceną ECOG 2, niemniej stanowili oni tylko 3% populacji badania; pacjentów z ECOG 2 kwalifikowano także do badania klinicznego *EV-103* (odpowiednio 17,8% i 13,2% populacji kohort DE/A i K);
 - wszyscy pacjenci w badaniu RCT *EV-302* musieli spełniać kryteria kwalifikacji do leczenia pochodną platyny, jednak z uwagi na postawiony we wnioskowanym programie wymóg zachowania sprawności 0 lub 1 wg ECOG wspomniana rozbieżność kryteriów włączenia nie przekłada się na rzeczywistą różnicę pomiędzy populacją badania a populacją programu (pacjenci niekwalifikujący się do platyn nie mogliby zostać zakwalifikowani także do wnioskowanej terapii EV+P);

- do RCT *EV-302* nie mogli być kwalifikowani pacjenci po wcześniejszej immunoterapii inhibitorem PD-1 lub PD-L1, w programie dopuszczono natomiast możliwość rozpoczęcia wnioskowanej terapii EV+P u chorych, u których zastosowano uprzednio inhibitor PD-1 lub PD-L1 jako adiuwant, pod warunkiem co najmniej rocznego okresu do nawrotu nowotworu; sytuacja taka wynika prawdopodobnie ze zmian w praktyce klinicznej, jakie zaszły od czasu rozpoczęcia badania w marcu 2020 roku (immunoterapia nie była jeszcze stosowana u pacjentów z rakiem urotelialnym możliwym do leczenia radykalnego w rutynowej praktyce klinicznej w okresie opracowywania protokołu, ani w początkowym okresie rekrutacji do badania); z uwagi na długotrwałą (co najmniej roczną) odpowiedź na immunoterapię stosowaną w adiuwancie, utrzymywaną po zakończeniu leczenia, wykluczanie wspomnianej grupy pacjentów z możliwości otrzymania terapii skojarzonej EV+P w momencie nawrotu uogólnionego lub nieresekcyjnego nie miałyby obecnie uzasadnienia klinicznego;
 - populacja kohort DE/A i K badania *EV-103* była istotnie zawężona względem populacji docelowej – obejmowała wyłącznie pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do otrzymania terapii opartej na cisplatynie; niemniej chorych spełniających kryteria kwalifikacji do terapii opartej na cisplatynie uwzględniono we włączonym do niniejszej analizy klinicznej badaniu RCT *EV-302*, gdzie pacjenci kwalifikujący się do cisplatyny stanowili ponad połowę populacji.
- Kryteria zakończenia leczenia EV+P w badaniach *EV-302* i *EV-103* (kohorty DE/A i K) różniły się nieznacznie od założeń proponowanego programu lekowego:
 - protokół badania RCT *EV-302* dopuszczał możliwość rozważenia kontynuacji leczenia po progresji wg RECIST v1.1 u pacjentów leczonych EV+P i odnoszących korzyści z leczenia; w takich przypadkach oceniane leczenie mogło trwać do potwierdzenia progresji choroby wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1 dla immunoterapii (iRECIST); w dostępnych źródłach nie podano informacji, czy i u ilu pacjentów skorzystano z takiej możliwości; wydłużenie leczenia w ramieniu EV+P mogło mieć potencjalnie korzystny wpływ na oszacowanie OS i potencjalnie negatywny – na ocenę bezpieczeństwa, nie mogło natomiast wpływać na ocenę PFS (ocena do progresji wg RECIST v1.1) ani ocenę odpowiedzi (ORR, BOR, DCR, DoR, TTR), również prowadzoną wg kryteriów RECIST v1.1;

- w badaniu *EV-103* także dopuszczano kontynuację leczenia, po wystąpieniu progresji wg RECIST v1.1, pod warunkiem osiągnięcia korzyści klinicznej ze stosowanej terapii oraz nie podano informacji czy i u ilu pacjentów zastosowano takie postępowanie;
- w przeciwieństwie do założeń wnioskowanego programu, w protokole badania RCT *EV-302* określono maksymalną liczbę cykli pembrolizumabu, jaka mogła zostać podana pacjentowi w ramieniu EV+P (35 cykli), niemniej mediana liczby cykli pembrolizumabu podanych w badaniu wyniosła 11 cykli, co jest wartością odległą od maksymalnej liczby 35 cykli; także w badaniu *EV-103* maksymalną liczbę cykli pembrolizumabu określono na 35, przy tym mediana liczby podanych cykli pembrolizumabu (dla najdłuższych okresów obserwacji) w kohorcie DE/A wyniosła 8, a w odniesieniu do kohorty K wiadomo, że tylko 1 pacjent zakończył leczenie pembrolizumabem z powodu podania maksymalnej ich liczby.
 - Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, oceniających skuteczność lub bezpieczeństwo skojarzonej terapii EV+P w rzeczywistej praktyce klinicznej. Należy przy tym mieć na uwadze, że wnioskowana terapia stanowi połączenie leków już stosowanych u pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego (EV i pembrolizumab) oraz w innych wskazaniach (pembrolizumab), a badania kliniczne *EV-302* i *EV-103* nie wykazały nowych, nieznanych uprzednio zagrożeń bezpieczeństwa, które mogłyby wynikać z leczenia skojarzonego, w porównaniu z monoterapiami.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Ograniczenia badania z randomizacją *EV-302* (EV+P vs CTH):
 - Badanie z randomizacją *EV-302* zostało przeprowadzone bez zaślepienia pacjentów, jak i personelu medycznego, co wpływa na ryzyko błędów systematycznych związanych z oceną punktów końcowych, których ocena nie jest w pełni obiektywna. Największe narażenie na wpływ zaślepienia związane było zatem z oceną PROs (ocena dolegliwości bólowych i jakości życia). Niemniej, pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu były przeżycie całkowite, stanowiące wysoce obiektywny miernik skuteczności oraz przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie niezależnej, zaślepionej komisji (BICR), która dokonywała oceny odpowiedzi (wolna od *bias* powinny być więc także ocena odsetka odpowiedzi, kontroli choroby i czasu trwania odpowiedzi) – brak zaślepienia nie

jest zatem związany z ryzykiem zakłócenia wyników oceny wyników kluczowych dla najważniejszych wniosków z badania.

- W trakcie trwania badania *EV-302* doszło do istotnej zmiany praktyki klinicznej, w postaci dołączenia do standardowej chemioterapii I linii, opartej na pochodnej platyny, leczenia podtrzymującego inhibitorem PD-L1 – awelumabem, u pacjentów, u których po chemioterapii nie doszło do progresji choroby; w związku ze wspomnianą zmianą nie wszyscy pacjenci w grupie kontrolnej mogli skorzystać z możliwości leczenia podtrzymującego, stanowiącego obecnie standard w I linii leczenia. Kolejną zmianą w praktyce klinicznej była nowa opcja leczenia dalszej linii, w postaci enfortumabu wedotyny w monoterapii, która również nie od początku była dostępna dla pacjentów w ramieniu CTH. Włączone do przeglądu, opublikowane analizy przeprowadzone przez FDA wykazały, że w subpopulacji pacjentów, którzy mogli otrzymać leczenie podtrzymujące awelumabem, jak i w podgrupie pacjentów, którzy mogli być leczeni w dalszej linii EV w monoterapii, klinicznie istotna przewaga EV+P nad CTH w I linii leczenia została zachowana – opisane zmiany w praktyce klinicznej dotyczące postępowania standardowego (w grupie kontrolnej) nie zmieniają zatem wniosków z badania *EV-302*.
- Odmienność porównywanych schematów leczenia, tj. ograniczona liczba cykli (6 cykli) CTH w grupie kontrolnej, a leczenie do progresji lub nieakceptowalnej toksyczności w grupie EV+P, przełożyła się na znaczące różnice w ekspozycji na porównywane terapie (mediana czasu trwania leczenia EV+P vs CTH, odpowiednio 9,4 vs 4,1 mies.). Znacząco większa ekspozycja na EV+P oznaczała dłuższy czas narażenia na wystąpienie zdarzeń niepożądanych, co mogło wpłynąć na porównawczą ocenę bezpieczeństwa na niekorzyść EV+P, w tym zwiększone prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.
- Autorzy badania zaznaczyli, że wskaźnik *compliance*, odnoszący się do odsetka odpowiedzi w stosowanych kwestionariuszach, był niższy od oczekiwanego, w szczególności w grupie CTH, co mogło wpłynąć na wyniki oceny PROs/QoL (*Gupta 2024a*).
- Część danych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych – dotyczy to dodatkowych, niezamieszczonych w publikacji głównej (*Powles 2024a*), wyników oceny PROs/QoL, poszerzonych analiz w podgrupach oraz wyników dodatkowej, eksploracyjnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzonej po dodatkowym roku od daty odcięcia danych do analizy głównej; a także z dokumentu nieopublikowanego (*CEA TR 2025*). Wszystkie najważniejsze punkty końcowe tego badania, poddane

ocenie w zaplanowanej protokołem analizie głównej (końcowej), zostały jednak uwzględnione w pełnotekstowej publikacji.

- Ograniczenia badania *EV-103* (kohorty A i K, pacjenci leczeni EV+P):
 - Kohorta DE/A to badanie przeprowadzone w schemacie jednoramiennym – bez grupy kontrolnej i bez zaślepienia. Jednak, należy zaznaczyć, że była to próba wieloośrodkowa, wysokiej jakości (oceniona na 7/8 punktów w skali NICE), o długim okresie obserwacji (mediana obserwacji: 62,1 mies.). Cel badania został jasno określony, a w analizie uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w prawidłowy sposób. W ramach analizy bezpieczeństwa (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które klasyfikowano zgodnie z preferowaną terminologią MedDRA, ich nasilenie oceniano w oparciu o kryteria NCI-CTCAE, wersja 4.03. Do drugorzędowych punktów końcowych, uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej należały ORR, PFS i OS. OS to obiektywny punkt końcowy, a ORR i PFS oceniano zgodnie z powszechnie uznanymi kryteriami RECIST v1.1, dla dwóch z trzech dat odcięcia danych dostępne były wyniki oceny niezależnej, zaślepionej komisji, BICR (jedynie dla pierwszej daty odcięcia danych nie przeprowadzono oceny centralnej i dostępne były tylko wyniki oceny badacza).
 - Kohorta K to, na potrzeby analizy własnej, próba bez grupy kontrolnej i bez zaślepienia (w całości było to kontrolowane badanie z randomizacją, jednak stosowany w grupie kontrolnej EV w monoterapii nie stanowi właściwego komparatora w niniejszej analizie klinicznej, w związku z czym nie ekstrahowano danych dla tej grupy chorych i na potrzeby analizy własnej grupę interwencji [pacjenci leczeni EV+P] traktowano jako próbę bez grupy kontrolnej). Niemniej, jest to próba wieloośrodkowa, o jasno określonym celu badania, w której analizowano istotne klinicznie punkty końcowe. Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego (ORR) była prowadzona przez niezależną zaślepioną komisję (BICR), zgodnie z powszechnie uznanymi kryteriami RECIST v1.1. Analiza pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa również została przeprowadzona w prawidłowy sposób. Zgodnie z przyjętym podejściem, próbę oceniano w skali NICE, dedykowanej dla badań jednoramiennych i przyznano jej 7/8 punktów (badanie wysokiej jakości).
 - W kohorcie DE/A, w ramach prowadzonych analiz nie zaplanowano oceny jakości życia (QoL), tzw. punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs).

- W kohorcie K, odsetek pacjentów udzielających odpowiedzi na pytania uwzględnione w odpowiednich kwestionariuszach oceniających jakość życia: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, BPI-SF (*compliance rate*) był niższy niż zakładany przez autorów. Mogła się do tego przyczynić ograniczona dostępność urządzeń elektronicznych, które miały być wykorzystane przez pacjentów (wówczas możliwe było wypełnianie kwestionariuszy jedynie w wersji papierowej). Odsetek pacjentów wypełniających zadane kwestionariusze był coraz mniejszy wraz ze zwiększaniem okresu obserwacji, a, ze względu na małą dostępność danych, dane dotyczące okresu po >24 tygodniach po rozpoczęciu leczenia nie zostały przedstawione.
- Liczebność kohort DE/A i K była stosunkowo niewielka (odpowiednio: 45 oraz 76 pacjentów), co ogranicza wiarygodność wyników tych badań, w szczególności w odniesieniu do analizy podgrup.
- Część danych uwzględnionych w analizie zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych – dotyczy to dodatkowych danych dla analiz pierwotnych, niezamieszczonych w publikacjach głównych (*Hoimes 2023, O'Donnell 2023a*) oraz wyników analiz, przeprowadzonych przy dłuższych okresach obserwacji.

13 Wnioski końcowe

Rak urotelialny to złośliwy nowotwór, który w przypadku braku możliwości resekcji w stadium miejscowo zaawansowanym lub uogólnienia prowadzi w krótkim czasie do zgonu. Jedyna refundowana obecnie terapia I linii, w postaci standardowej chemioterapii opartej na pochodnej platyny, umożliwia uzyskanie jedynie nieznacznej i krótkotrwałej poprawy, a zastosowanie leczenia podtrzymującego immunoterapią anty-PD-L1 jest dostępne wyłącznie dla pacjentów z odpowiedzią lub stabilizacją choroby utrzymującą się po zakończeniu CTH.

Oceniana terapia skojarzona enfortumabem wedotyny z pembrolizumabem wykazuje spektakularną skuteczność w leczeniu I linii leczenia raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji i zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, w porównaniu z aktualnym standardem – chemioterapią opartą na pochodnej platyny, obserwowano bez względu na możliwość kwalifikacji pacjenta do cisplatyny, stopień ekspresji PD-L1 i inne analizowane charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów. Istotne kliniczne korzyści ze stosowania EV+P w porównaniu z CTH uzyskiwano także w przypadku możliwości stosowania w grupie kontrolnej awelumabu w leczeniu podtrzymującym po CTH, jak i EV w monoterapii w późniejszych liniach leczenia. Obserwowane objawy toksyczności EV+P były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa EV i pembrolizumabu w monoterapii i w większości przypadków możliwe do opanowania. Opublikowane metaanalizy, porównujące terapię EV+P także względem innych, nierefundowanych w Polsce, lecz stosowanych na świecie schematów leczenia I linii, w tym kombinacji immunoterapii z chemioterapią, konsekwentnie pokazują, że przedmiotowy schemat stanowi obecnie najskuteczniejszą strategię postępowania, wyznaczającą nowy standard postępowania w docelowej populacji pacjentów.

Proponowane rozszerzenie programu leczenia raka urotelialnego umożliwi wykorzystanie już w pierwszej linii leczenia połączonej skuteczności dwóch terapii od odmiennych mechanizmach działania, stosowanych już w leczeniu tego nowotworu jako monoterapie, bądź w innych schematach skojarzonych: koniugatu przeciwciało-lek (enfortumab wedotyny) i immunoterapii anty-PD-1 (pembrolizumab). Wyniki bezpośredniego porównania z chemioterapią, jak i niezależnie przeprowadzonych, pośrednich porównań z innymi, nierefundowanymi schematami leczenia I linii, jak również pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych takich ESMO, EAU i NCCN wskazują na objęcie przez terapię EV+P pozycji nowego standardu leczenia, uzasadniając podjęcie pozytywnej decyzji wobec przedmiotowego wniosku o refundację.

14 Załączniki

14.1 Skale wykorzystane w analizie własnej

14.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

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

Tabela 92. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

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

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie</u> /brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

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

Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

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

Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

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

Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

14.1.2 Skala Jadad

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

Tabela 99. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

14.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2015).

Tabela 100. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
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 przedstawiono analizę wyników w warstwach?

14.1.4 Skala AMSTAR 2

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

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

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np.

Cancer Cooperative Trials Groups), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

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

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

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

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

Tabela 101. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.2 Skale wykorzystane we włączonych badaniach

14.2.1 RECIST v1.1

Kryteria RECIST v1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) zostały opracowane przez Grupę Roboczą RECIST i stanowią aktualizację wcześniejszych wytycznych oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie (RECIST v1.0).

Zgodnie z kryteriami, zmiany nowotworowe klasyfikuje się jako zmiany mieralne lub niemieralne. Guz nowotworowy należy uznać za zmianę mierzalną, jeśli jego najdłuższy wymiar stwierdzony w badaniu TK lub w badaniu klinicznym wynosi ≥ 10 mm, lub ≥ 20 mm w badaniu RTG klatki piersiowej. Zajęte węzły chłonne są uznawane za zmiany mieralne, jeśli w pomiarze wykonanym w badaniu TK wymiar w osi krótkiej wynosi ≥ 15 mm. Jako niemieralne uznawane są pozostałe zmiany nowotworowe, w tym guzy o najdłuższym wymiarze < 10 mm, zajęte węzły chłonne z wymiarem w osi krótkiej od 10 do < 15 mm oraz zmiany prawdziwie niemieralne: nowotworowe zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, wodobrzusze, wysięk opłucnowy lub osierdziowy, choroba zapalna piersi, nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych, masy nowotworowe w jamie brzusznej, powiększenie narządów mięsaszowych jamy brzusznej stwierdzone w badaniu przedmiotowym (bez możliwości pomiaru w badaniach obrazowych). Chorobę mierzalną definiuje się jako obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej, zgodnie z kryteriami opisanymi powyżej. Jako zmiany docelowe przyjmuje się do 5 największych zmian mierzalnych (do 2 zmian w jednym narządzie), które powinny być reprezentatywne dla wszystkich zajętych narządów (także zajęte, mieralne węzły chłonne mogą stanowić zmiany docelowe). Wszystkie pozostałe zmiany nowotworowe należy przyjąć jako zmiany nie-docelowe.

Wszystkie pomiary należy wykonywać z zastosowaniem takiej samej techniki obrazowania, a najczęściej stosowaną metodą jest tomografia komputerowa. W celu obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie należy porównać sumę wymiarów obserwowanych zmian docelowych wyjściowo i po leczeniu. Dla zmian docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian docelowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości < 10 mm.
- Odpowiedź częściowa (PR, z ang. *Partial Response*) definiowana jako zmniejszenie sumy wymiarów zmian docelowych o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej.

- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako zwiększenie sumy wymiarów zmian docelowych o 5 mm oraz o $\geq 20\%$ w porównaniu do najmniejszej sumy wymiarów odnotowanej podczas badania lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej
- Choroba stabilna (SD [w analizie własnej, dla odróżnienia od odchylenia standardowego, stosowano skrót „StD”], z ang. *Stable Disease*) definiowana jako brak zmiany sumy wymiarów zmian docelowych kwalifikujących się jako odpowiedź na leczenie lub progresja choroby.

W ocenie odpowiedzi na leczenie dla zmian nie-docelowych przyjmuje się następujące kategorie odpowiedzi:

- Odpowiedź całkowita (CR, z ang. *Complete Response*) definiowana jako ustąpienie wszystkich zmian nie-docelowych oraz normalizacja markerów nowotworowych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych musi zmniejszyć się do wartości <10 mm.
- Brak całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz brak progresji choroby definiowane jako utrzymywanie się ≥ 1 zmiany nie-docelowej i/lub utrzymywanie się podwyższonych wartości markerów nowotworowych
- Progresja choroby (PD, z ang. *Progressive Disease*) definiowana jako jednoznaczne powiększenie zmian nie-docelowych lub pojawienie się ≥ 1 nowej zmiany nowotworowej (Eisenhauer 2008).

14.2.2 iRECIST

Kryteria oceny odpowiedzi choroby nowotworowej na leczenie iRECIST stanowią zmodyfikowaną wersję kryteriów RECIST 1.1, opracowaną na potrzeby badań klinicznych oceniających immunoterapeutyki stosowane w leczeniu nowotworów. Ogólne kryteria pozostały niezmienione i większość kategorii odpowiedzi na leczenie jest definiowana analogicznie jak wg kryteriów RECIST 1.1, w celu ich odróżnienia odpowiednie kategorie są opisywane z przedrostkiem „i” (oznaczający „immunologiczny”). Główną zmianą w kryteriach iRECIST jest wprowadzenie koncepcji „resetu”. Po stwierdzeniu w badaniu obrazowym progresji choroby, określanej jako „iUPD” (niepotwierdzona progresja choroby), wymagane jest, aby po 4-8 tygodniach powtórzyć badanie i na tej podstawie chorobę definiuje się jako: całkowitą odpowiedź (iCR), częściową odpowiedź (iPR), chorobę stabilną (iSD) lub potwierdzoną progresję chorobę (iCPD). Nawet po wystąpieniu progresji choroby (iUPD) możliwe jest stwierdzenie odpowiedzi na leczenie lub stabilnej choroby, pod warunkiem wycofania się zmian (wg RECIST 1.1 wystąpienie progresji choroby wyklucza możliwość późniejszego zakwalifikowania choroby jako CR, PR lub StD). Do spełnienia kryteriów progresji choroby wymagane jest uwidocznienie progresji choroby (iUPD) oraz jej

potwierdzenie (iCPD) w badaniu wykonanym po 4-8 tygodniach (wymagane jest uwidocznienie kolejnej zmiany nowotworowej lub dalsze zwiększanie zmiany, na podstawie której zakwalifikowano chorobę jako iUPD) (Seymour 2017).

14.2.3 *Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)*

BPI-SF to zwalidowany kwestionariusz oceniający nasilenie bólu i jego wpływ na funkcjonowanie chorego, przeznaczony dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych. W ramach kwestionariusza BPI-SF oceniane są: najsilniejszy, najlżejszy i średni ból w ciągu ostatnich 24 godzin oraz nasilenie bólu w chwili obecnej, a także lokalizacja bólu i stosowane leczenie przeciwbólowe. Ponadto, ocenie podlega zakłócający wpływ występujących dolegliwości bólowych na funkcjonowanie: ogólną aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, relacje z innymi ludźmi, pracę, korzystanie z życia i sen. Nasilenie bólu oraz zakłócenie funkcjonowania przez występujące objawy oceniane są w skali od 0 do 10 punktów, a wyższy wynik punktowy oznacza większe nasilenie bólu lub większy wpływ występujących dolegliwości na funkcjonowanie. Punktacja końcowa dla nasilenia bólu lub wpływu bólu na funkcjonowanie to średnia arytmetyczna punktacji dla poszczególnych pytań.

Minimalna istotna klinicznie zmiana w kwestionariuszu BPI-SF to zmiana wyniku o co najmniej 2 punkty (Powles 2024a, Gupta 2024b).

14.2.4 *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30)*

Narzędzie EORTC QLQ-C30 to kwestionariusz dedykowany ocenie jakości życia chorych na różnorodne nowotwory, uczestniczących w badaniach klinicznych. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, oceniających następujące aspekty jakości życia:

- 5 domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról społecznych, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie społeczne,
- 3 domeny objawowe: zmęczenie, ból, nudności i wymioty
- pojedyncze pytania dotyczące wybranych objawów chorobowych (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia, biegunka) oraz trudności finansowych spowodowanych chorobą
- 2 domeny ogólne: ogólna jakość życia i stan zdrowia.

Dla wszystkich domen, uzyskane wyniki przekształcano na punktację w skali od 0 do 100 punktów. Dla skal dotyczących występowania objawów, wyższy wynik punktowy wskazuje na większe obciążenie

objawami chorobowymi. Dla domen funkcjonalnych oraz ogólnej jakości życia/stanu zdrowia (GHS/QoL), wyższy wynik punktowy oznacza lepsze funkcjonowanie lub jakość życia.

Minimalna klinicznie istotna różnica to zmiana wyniku o co najmniej 10 punktów (*Powles 2024a, Gupta 2024b*).

14.2.5 EQ-5D-5L

EQ-5D to standaryzowany kwestionariusz opracowany przez *EuroQol Group* jako narzędzie przeznaczone do ogólnej oceny stanu zdrowia, które może być wykorzystane u osób w różnym stanie zdrowia, stosujących wiele różnych form terapii. Kwestionariusz składa się z 5 pytań, oceniających zdrowie pod względem zdolności poruszania się, samoopieki, codziennych aktywności, bólu/dyskomfortu oraz lęku/depresji (5-stopniowa ocena nasilenia trudności w danym aspekcie). Wyniki uzyskane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów przekształcane są na pojedynczy parametr, oceniający ogólną jakość życia – wskaźnik użyteczności stanu zdrowia (*Health State Index Utility Score*), wyznaczany w odniesieniu do wartości referencyjnych określonych dla odpowiedniej populacji ogólnej (osób zdrowych). Wskaźnik użyteczności stanu zdrowia przyjmuje wartości od 0 do 1, gdzie „0” oznacza zgon, a „1” – doskonały stan zdrowia. Ponadto, przedstawia się wynik EQ-5D VAS wyrażający ogólny stan zdrowia oceniany przez pacjenta, w skali od 0 („najgorszy możliwy stan zdrowia”) do 100 („najlepszy możliwy stan zdrowia”) (*Powles 2024a*).

14.3 Pełna ocena opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2

Tabela 102. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.

<i>Di Civita 2024</i>	<i>Gasperi 2024</i>	<i>Hinojosa-Gonzalez 2024</i>	<i>Liang 2024</i>	<i>Monteiro 2024</i>	<i>Villacampa 2024</i>	<i>Yajima 2025</i>	<i>Yanagisawa 2025</i>	<i>Zhao 2024</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]								
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD42024523235.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD42024538546.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD497987.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD42024577893.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD42024582503.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD484628.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w rejestrze PROSPERO: CRD42024525372.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]								
NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT III fazy, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT III fazy, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT III fazy, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano badania kliniczne z randomizacją, jak i bez randomizacji. Nie uzasadniono przyjętego podejścia.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano badania kliniczne z randomizacją, jak i bez randomizacji. Nie uzasadniono przyjętego podejścia.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Do przeglądu włączano wyłącznie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]								
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: MEDLINE, CENTRAL (ograniczenia czasowe: 2018-2023). Nie podano słów kluczowych ani kwerend.	NIE SPEŁNIONO Przeszukano 1 bazę danych: PubMed, (do 22 kwietnia 2024). Podano słowa kluczowe. Nie podano zastosowanych kwerend.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar (do marca 2024).	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library (do kwietnia 2024). Nie przeszukiwano	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed Central, EMBASE (od 1 stycznia 2019 do 20 stycznia 2024).	NIE SPEŁNIONO Przeszukano tylko 1 bazę bibliografii medycznej: PubMed (do czerwca 2024), a ponadto informacje z serwisów ESMO i ASCO.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: Cochrane Library, MEDLINE (przez PubMed), Google Scholar, Web of Science (do sierpnia 2024)	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukiwano bazy danych: PubMed, Embase i the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz rejestr badań klinicznych	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano bazy danych: PubMed, Embase i the Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz rejestr badań klinicznych

<i>Di Civita 2024</i>	<i>Gasparoni 2024</i>	<i>Hinojosa-Gonzalez 2024</i>	<i>Liang 2024</i>	<i>Monteiro 2024</i>	<i>Villacampa 2024</i>	<i>Yajima 2025</i>	<i>Yanagisawa 2025</i>	<i>Zhao 2024</i>
Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (wyłącznie publikacje w języku angielskim).	Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.	Podano słowa kluczowe. Nie podano kwerend. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim i hiszpańskim). Dodatkowo, sprawdzono podobne publikacje, artykuły powiązane i listy referencji odnalezionych opracowań wtórnych.	rejestrów badań klinicznych i list referencyjnych. Podano zastosowane kwerendy. Nie zastosowano restrykcji językowych.	Podano słowa kluczowe. Nie podano zastosowanych kwerend. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (wyłącznie publikacje w języku angielskim). Sprawdzono abstrakty prezentowane na konferencjach: ASCO Annual Meeting, ASCO Genitourinary Cancers Symposium, ESMO Annual Meeting (od 1 stycznia 2019 do 20 stycznia 2024). Dodatkowo, ręcznie przeszukano listy referencji odnalezionych artykułów.	Podano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (publikacje w języku angielskim).	oraz doniesienia z najważniejszych konferencji (ESMO, ASCO). Nie przeszukiwano rejestrów badań klinicznych i list referencyjnych. Podano zastosowane kwerendy. Nie zastosowano ograniczeń językowych.	ESMO; referencje włączonych publikacji. Podano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (wyłącznie publikacje w języku angielskim).	clinicaltrials.gov (od stycznia 2000 do lutego 2024). Podano zastosowane kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe, bez uzasadnienia (wyłącznie publikacje w języku angielskim). Dodatkowo, przeszukano abstrakty prezentowane na międzynarodowych konferencjach (ASCO, ESMO) w latach 2000-2024.

Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]

NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Podano informację o wykonaniu selekcji publikacji przez jednego analityka.	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję.	Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu, z udziałem trzeciego analityka.	Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy.	Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozstrzygane po konsultacji z trzecim analitykiem.	Selekcja publikacji wykonana przez 1 badacza (inni autorzy weryfikowali tylko publikacje wstępnie włączone).	Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję.	Selekcja publikacji wykonana przez 2 badaczy.	Selekcja publikacji wykonana przez 2 analityków, kwestie sporne były rozstrzygane przez trzecią osobę.

Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]

<i>Di Civita 2024</i>	<i>Gasperoni 2024</i>	<i>Hinojosa-Gonzalez 2024</i>	<i>Liang 2024</i>	<i>Monteiro 2024</i>	<i>Villacampa 2024</i>	<i>Yajima 2025</i>	<i>Yanagisawa 2025</i>	<i>Zhao 2024</i>
SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 3 analityków.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję danych.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne były rozwiązywane w drodze konsensusu, z udziałem trzeciego analityka.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez jednego analityka; ze sprawdzeniem zgodności przez 2 kolejnych badaczy.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję danych.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy, z udziałem trzeciej osoby w przypadku rozbieżności zdań.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków, kwestie sporne były rozstrzygane przez trzecią osobę.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]								
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]								
SPEŁNIONO Przedstawiono podstawowe informacje na temat włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawowe informacje na temat włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawowe informacje na temat włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę badań.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę badań.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przedstawiono podstawowe informacje na temat włączonych badań, jednak opis nie był wystarczająco szczegółowy, aby przyznać pełną punktację.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT - zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji - czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]								
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Di Civita 2024</i>	<i>Gasperoni 2024</i>	<i>Hinojosa-Gonzalez 2024</i>	<i>Liang 2024</i>	<i>Monteiro 2024</i>	<i>Villacampa 2024</i>	<i>Yajima 2025</i>	<i>Yanagisawa 2025</i>	<i>Zhao 2024</i>
Nie przeprowadzono oceny RoB włączonych badań.	Nie przeprowadzono oceny RoB włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań.	Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]								
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]								
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]								
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]								
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono analizy RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu i nie odniesiono się do niego w interpretacji wyników przeglądu.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]								
NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano	SPEŁNIONO W większości metaanaliz nie stwierdzono różnic	NIE SPEŁNIONO Nie przeanalizowano	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Nie podano wyników statystycznej	NIE SPEŁNIONO Analizowano heterogeniczność pomiędzy badaniami,	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Wyniki statystycznej oceny	SPEŁNIONO Wyniki oceny heterogeniczności były podawane i	NIE SPEŁNIONO Wyniki statystycznej oceny heterogeniczności podano	NIE SPEŁNIONO Nie podano wyników oceny heterogeniczności i nie

<i>Di Civita 2024</i>	<i>Gasparoni 2024</i>	<i>Hinojosa-Gonzalez 2024</i>	<i>Liang 2024</i>	<i>Monteiro 2024</i>	<i>Villacampa 2024</i>	<i>Yajima 2025</i>	<i>Yanagisawa 2025</i>	<i>Zhao 2024</i>
heterogeniczności pomiędzy badaniami.	między badaniami. Tam, gdzie występowała heterogeniczność, autorzy omówili jej prawdopodobne źródła i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu.	heterogeniczności pomiędzy badaniami.	oceny heterogeniczności wyników, niemniej obserwowaną heterogeniczność włączonych badań i jej potencjalny wpływ na wyniki omówiono w dyskusji.	jednak nie przedyskutowano źródeł obserwowanych różnic oraz nie omówiono ich wpływu na wyniki i wnioski przeglądu.	heterogeniczności podano tylko dla części przeprowadzonych metaanaliz, niemniej obserwowaną heterogeniczność włączonych badań i jej potencjalny wpływ na wyniki omówiono w dyskusji.	dyskutowane przez autorów badania. W przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności wykonywano analizy wrażliwości.	tylko dla części przeprowadzonych metaanaliz i nie przedyskutowano jej znaczenia w odniesieniu do wyników przeglądu.	przedyskutowano jej znaczenia w odniesieniu do wyników przeglądu.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]								
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Przeprowadzono ocenę RoB publikacji i stwierdzono niskie ryzyko tego błędu.	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]								
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Nie podano źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Podano źródła finansowania.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów. Zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, ale nie podano źródeł finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, ale nie podano źródeł finansowania przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów. Zadeklarowano brak zewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Praca nie była finansowana z zewnętrznych źródeł.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

14.4 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Badania kliniczne z randomizacją, EV+P vs CTH	
EV-302	
<i>Powles 2024a</i>	Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Loriot Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med 2024; 390(10):875-888. DOI:10.1056/NEJMoa2312117 Bedke J, Van Der Heijden MS, Powles T, Valderrama BP, Kikuchi E, Iyer G, Vulsteke C, Swami U, Castellano D, Sarwar N, Drakaki A, Hoffman-Censits JH, Arafat W, Andabekov T, Li J-R, Lu Y-T, Yu X, Shetty A, Moreno BH, Gupta S. Enfortumab vedotin (EV) with pembrolizumab (P) versus chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Analysis of cisplatin (cis)-eligible population from EV-302/KEYNOTE-A39. J Clin Oncol 2024; 42(16).
<i>Bedke 2024</i> [abstrakt konferencyjny]	Van Der Heijden MS, Gupta S, Bedke J, Valderrama BP, Kikuchi E, Iyer G, Loriot Y, Dawson NA, Hoffman-Censits JH, Mar N, Sridhar SS, Maroto-Rey P, Shin SJ, Yu EY, Duran I, Birrenkott M, Yu X, Shetty A, Bavle AA, Powles T. Enfortumab vedotin (EV) with pembrolizumab (P) versus chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Analysis of the cisplatin (cis)-ineligible population from EV-302/KEYNOTE-A39. J Clin Oncol 2024; 42(16).
<i>Van Der Heijden 2024</i> [abstrakt konferencyjny]	Gupta S, Loriot Y, Van Der Heijden MS, Bedke J, Valderrama BP, Kikuchi E, Flechon A, Petrylak DP, De Santis M, Galsky MD, Lee JL, Swami U, Sridhar SS, De Giorgi U, Wright P, Lu YT, Guan X, Dillon R, Moreno BH, Powles T. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) versus platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). J Clin Oncol 2024; 42(16).
<i>Gupta 2024a</i> [abstrakt konferencyjny]	Gupta S, Loriot Y, Van Der Heijden MS, Bedke J, Valderrama BP, Kikuchi E, Flechon A, Petrylak DP, De Santis M, Galsky MD, Lee JL, Swami U, Sridhar SS, De Giorgi U, Wright P, Lu YT, Guan X, Dillon R, Moreno BH, Powles T. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) versus platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Prezentacja przedstawiona podczas konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, Illinois, USA; 03.06.2024 r., udostępniona przez Zleceniodawcę analizy.
<i>Gupta 2024b</i> [prezentacja konferencyjna]	Kikuchi E, van der Heijden MS, Perez Valderrama B, et. al. 269O Enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Pan-Asian subgroup analysis from EV-302/KEYNOTE-A39. Annals of Oncology, Volume 35, S1507 - S1508.
<i>Kikuchi 2024</i> [abstrakt konferencyjny]	Powles TB; van der Heijden MS, B; Gupta S; Perez Valderrama B, Galsky MD, Bedke J; Kikuchi E; Hoffman-Censits J; Maroto Rey JP, Vulsteke C, Iyer G; Swami U; Shin SJ, Rodriguez-Vida A, Wozniak M, Homer Moreno B, Lu J, Yu C, Hogdal L, Loriot Y. 1966MO EV-302: Exploratory analysis of nectin-4 expression and response to 1L enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Annals of Oncology, Volume 35, S1137 - S1138.
<i>Powles 2024b</i> [abstrakt konferencyjny]	Powles T, Van Der Heijden MS, Loriot Y, et. al. EV-302: Updated analysis from the phase 3 global study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). JCO 43, 664-664(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.664. Prezentacja z tego wystąpienia została udostępniona przez Zleceniodawcę analizy.
<i>Powles 2025</i> [abstrakt konferencyjny i prezentacja]	

EPAR Padcev 2024	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: Enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/II/0013. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.
EPAR Keytruda 2024	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Keytruda. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0150 Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.
Brave 2024	Brave MH, Maguire WF, Weinstock C, Zhang H, Gao X, Li F, Yu J, Fu W, Zhao H, Pierce WF, Chang E, Dinin J, Fiero MH, Rahman NA, Tang S, Pazdur R, Kluetz PG, Amiri-Kordestani L, Suzman DL. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Clin Cancer Res. 2024 Nov 1;30(21):4815-4821. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1393. PMID: 39230571; PMCID: PMC11530298.
CEA TR 2025 [dane niepublikowane]	Cost-effectiveness analysis of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab for untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Technical report, EV-302 DCO2. PRECISION AQ. Version 1, January 17, 2025. Dokument niepublikowany, udostępniony przez Zleceniodawcę analizy (dane poufne).
Badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej, EV+P	
EV-103, kohorta DE/A	
Hoimes 2023	Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, Srinivas S, Merchan JR, McKay RR, Petrylak DP, Sasse C, Moreno BH, Yu Y, Carret AS, Rosenberg JE. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol 2023; 41(1):22-31. DOI:10.1200/JCO.22.01643
Friedlander 2021a [abstrakt konferencyjny]	Friedlander TW, Milowsky MI, Bilen MA, Srinivas S, McKay RR, Flaig TW, et al. Study EV-103: Update on durability results and long term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). J Clin Oncol 2021;39(15_suppl):4528.
Friedlander 2021b [poster konferencyjny]	Friedlander TW, Milowsky MI, Bilen MA, Srinivas S, McKay RR, Flaig TW, et al. Study EV-103: Update on durability results and long term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Poster zaprezentowany podczas konferencji ASCO Virtual Congress; 4–8.06.2021; dostępny online: https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/196725/poster
Gupta 2023 [abstrakt konferencyjny]	Gupta S, Rosenberg JE, McKay RR, Flaig TW, Petrylak DP, Hoimes CJ, Friedlander TW, Bilen MA, Srinivas S, Burgess EF, Merchan JR, Tagawa ST, Brown JR, Yu Y, Carret AS, Wirtz H, Guseva M, Homet Moreno B, Milowsky MI. Study EV-103 dose escalation/cohort A: Long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first-line (1L) cisplatin-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) with nearly 4 years of follow-up. J. Clin. Oncol. 2023, 41 (Suppl. S16), 4505.
Rosenberg 2024a [abstrakt konferencyjny]	Rosenberg JE, Petrylak DP, Flaig T, Hoimes CJ, Gupta S, O'Donnell PH, Mar N, Friedlander T, Tagawa ST, Bilen MA, Brown JR, McKay RR, Merchan JR, Srinivas S, Shetty A, Homet Moreno B, Davis G, Wirtz H, Zhu Y, Milowsky MI. 1968P Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Ann Oncol 2024; 35:S1139-S1140.
Rosenberg 2024b [poster]	Rosenberg JE, Petrylak DP, Flaig T, Hoimes CJ, Gupta S, O'Donnell PH, Mar N, Friedlander T, Tagawa ST, Bilen MA, Brown JR, McKay RR, Merchan JR, Srinivas S, Shetty A, Homet Moreno B, Davis G, Wirtz H, Zhu Y, Milowsky MI. 1968P Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) +

pembrolizumab (P) in cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Poster zaprezentowany podczas konferencji ESMO Annual Meeting, 13–17.09.2024; Barcelona, Hiszpania. Dostępny online: https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/34e6e938-c405-4d35-b9bc-9201a4aca90c/ESMO_2024_Rosenberg_EV-103_DE_5Y_Poster_REVI-SED_2024SEP27_0.pdf

Data ostatniego dostępu: 02.01.2025 r.

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: Enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/II/0013.

EPAR Padcev 2024

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>

Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Keytruda. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0150

EPAR Keytruda 2024

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.

EV-103, kohorta K

Milowsky 2024

Milowsky MI, O'Donnell PH, Hoimes CJ, Petrylak DP, Flaig TW, Moon HH, Friedlander TW, Mar N, McKay RR, Srinivas S, Gravis G, Ramamurthy C, Bupathi M, Bracarda S, Wright P, Hepp Z, Carret AS, Yu Y, Dillon R, Kataria R, Beaumont JL, Purnajo I, Rosenberg JE. Patient-Reported Outcomes in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Ineligible for Cisplatin and Treated With First-Line Enfortumab Vedotin Alone or With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2024; 42(12):1403-1414. DOI:10.1200/JCO.23.01547

O'Donnell 2023a

O'Donnell PH, Milowsky MI, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N, Moon HH, Friedlander TW, McKay RR, Bilen MA, Srinivas S, Burgess EF, Ramamurthy C, George S, Geynisman DM, Bracarda S, Borchiellini D, Geoffrois L, Maroto Rey JP, Ferrario C, Carret AS, Yu Y, Guseva M, Homet Moreno B, Rosenberg JE. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41(25):4107-4117. DOI:10.1200/JCO.22.02887

Friedlander 2023a [abstrakt konferencyjny]

Friedlander TW, Milowsky MI; O'Donnell PH; Petrylak DP; Hoimes CJ; Flaig TW; Mar N; Moon HH; McKay RR; Bilen MA; Borchiellini D; Iaforla M, Carret AS, Yu Y, Guseva M, Kataria RS, Rosenberg JE. Enfortumab vedotin (EV) with or without pembrolizumab (P) in patients (pts) who are cisplatin-ineligible with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Additional 3-month follow-up on cohort K data. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41 (Suppl. S16), 4568.

Friedlander 2023b [prezentacja konferencyjna]

Friedlander TW, Milowsky MI; O'Donnell PH; Petrylak DP; Hoimes CJ; Flaig TW; Mar N; Moon HH; McKay RR; Bilen MA; Borchiellini D; Iaforla M, Carret AS, Yu Y, Guseva M, Kataria RS, Rosenberg JE. Enfortumab vedotin (EV) with or without pembrolizumab (P) in patients (pts) who are cisplatin-ineligible with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Additional 3-month follow-up on cohort K data. Prezentacja przedstawiona podczas konferencji ASCO; Chicago, Illinois, USA; 2–6.06.2023 r., udostępniona przez Zleceniodawcę analizy.

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: Enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/II/0013.

EPAR Padcev 2024

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>

Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.

EPAR Keytruda 2024

European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Keytruda. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0150

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>

Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.

14.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Beas-Lozano EL, Remolina-Bonilla YA, Caballero R, Sobrevilla-Moreno N, Perez-Perez P, Díaz-Alvarado MG, Zayas-Villanueva OA, Martínez-Castañeda EA, Campos-Gomez S, Cardoso-Aparicio LA, Mendoza-Oliva D, Bourlon MT. Treatment Patterns for Metastatic Urothelial Carcinoma Across Eight Mexican Centers: The ALEBRIJE Study. *JCO Glob Oncol* 2025; 11. DOI:10.1200/GO-24-00431

Chawla NS, Sayegh N, Tripathi N, Govindarajan A, Zengin ZB, Phillip EJ, Dizman N, Meza L, Muddasani R, Chehrizi-Raffle A, Malhotra J, Hsu J, Agarwal N, Pal SK, Tripathi A. Genomic and Clinical Prognostic Factors in Patients With Advanced Urothelial Carcinoma Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21(1):69-75. DOI:10.1016/j.clgc.2022.11.007

Desimpel G, Zammit F, Lejeune S, Grisay G, Seront E. Lung Toxicity Occurring During Enfortumab Vedotin Treatment: From a Priming Case Report to a Retrospective Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024; 17(11). DOI:10.3390/ph17111547

Egbeto IA, Vlachou E, Herrera DB, Russell S, Sunshine JC, Hoffman-Censits J, Rozati S. Clinical and histopathological characterization of enfortumab vedotin-associated cutaneous toxicities: A case series. *JAAD Case Rep* 2025; 57:114-121. DOI:10.1016/j.jidcr.2024.12.019

Grande E, Birtle AJ, Kamat AM. Re: Thomas Powles, Begoña Pérez-Valderrama, Shilpa Gupta, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med* 2024;390:875-88. *Eur Urol* 2024; 86(6):e152-e153. DOI:10.1016/j.eururo.2024.06.022

Hara T, Matsushita Y, Harada K, Fujimoto N, Fujisawa M, Miyake H. Clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin: A retrospective multicenter study in Japan. *Int J Urol* 2024; 31(6):696-698. DOI:10.1111/iju.15435

Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilan MA, Gupta S, Srinivas S, Merchan JR, McKay RR, Petrylak DP, Sasse C, Moreno BH, Yu Y, Carret AS, Rosenberg JE. A plain language summary exploring a new treatment combination for untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer: enfortumab vedotin plus pembrolizumab. *Future Oncol* 2024; 20(7):351-360. DOI:10.2217/fon-2023-0112

Inoue Y, Yamada T, Fujihara A, Miyashita M, Shiraiishi T, Okumi M, Hongo F, Ukimura O. Treatment impact of newly approved therapeutic agents for metastatic urothelial carcinoma in Japan: a single-center retrospective study. *Sci Rep* 2023; 13(1):16580. DOI:10.1038/s41598-023-43901-5

Kita Y, Otsuka H, Ito K, Hara T, Shimura S, Kawahara T, Kato M, Kanamaru S, Inoue K, Ito H, Igarashi A, Sazuka T, Takamatsu D, Hashimoto K, Abe T, Naito S, Matsui Y, Nishiyama H, Kitamura H, Kobayashi T. Real-world sequential treatment patterns and clinical outcomes among patients with advanced urothelial carcinoma in Japan. *Int J Urol* 2024; 31(5):552-559. DOI:10.1111/iju.15411

Makrakis D, Talukder R, Lin GI, Diamantopoulos LN, Dawsey S, Gupta S, Carril-Ajuria L, Castellano D, de Kouchkovsky I, Koshkin VS, Park JJ, Alva A, Bilan MA, Stewart TF, McKay RR, Tripathi N, Agarwal N, Vather-Wu N, Zakharia Y, Morales-Barrera R, Devitt ME, Cortellini A, Fulgenzi CAM, Pinato DJ, Nelson A, Hoimes CJ, Gupta K, Gartrell BA, Sankin A, Tripathi A, Zakopoulou R, Bamias A, Murgic J, Fröbe A, Rodriguez-Vida A, Drakaki A, Liu S, Lu E, Kumar V, Lorenzo GD, Joshi M, Isaacsson-Velho P, Buznego LA, Duran I, Moses M, Jang A, Barata P, Sonpavde G, Yu EY, Montgomery RB, Grivas P, Khaki AR. Association Between Sites of Metastasis and

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, stanowiące analizę wzorców i skuteczności praktycznej terapii przerzutowego raka urotelialnego w Meksyku, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia; żaden z pacjentów nie otrzymywał EV+P.

Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne, przeprowadzone w celu walidacji mutacji promotora genu TERT jako biomarkera pozwalającego na predykcję wystąpienia odpowiedzi na immunoterapię. Do badania włączano pacjentów, którzy przeszli immunoterapię inhibitorem PD-1 lub PD-L1, w monoterapii lub skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym. Tylko 1 pacjent, na 113 włączonych, otrzymał leczenie EV+P.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny występowania toksyczności płucnej wśród pacjentów leczonych enfortumabem vedotyny, bez względu na linię leczenia; ocenianą interwencją było leczenie EV, nie wymagano jednoczesnego stosowania pembrolizumabu.

Nieodpowiednia interwencja - seria przypadków toksyczności skórnej, związanej z zastosowaniem enfortumabu vedotyny w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, bez względu na linię leczenia; tylko 2 na 7 analizowanych pacjentów było leczonych EV+P (pozostali byli leczeni EV w monoterapii).

Nieodpowiedni rodzaj publikacji - list stanowiący odpowiedź autorów badania EV-302 na komentarz do publikacji z tego badania, nie zawierający nowych danych pierwotnych.

Nieodpowiednia interwencja - badanie retrospektywne, w którym opisano wyniki leczenia EV w monoterapii, bez skojarzenia z pembrolizumabem.

Nieodpowiedni rodzaj publikacji - publikacja wtórna, przybliżająca wyniki badania EV-103, opisanego w innej publikacji, uproszczonym językiem.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne z porównaniem dopasowanych kohort pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, poddanych w rzeczywistej praktyce w Japonii leczeniu co najmniej jedną z "nowych" terapii (pembrolizumab, awelumab lub enfortumab vedotyny) albo leczeniu standardowemu (schematy MVAC, GC lub GCarbo); nie podano informacji ilu pacjentów było leczonych kombinacją EV+P w I linii, ani nie wyodrębniono wyników dla takiej podgrupy pacjentów.

Nieodpowiednia interwencja - badanie przeprowadzone w rzeczywistej praktyce w Japonii, w celu opisanego ścieżek terapii miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. W okresie ujętym w przeprowadzonych analizach EV był dostępny w Japonii wyłącznie jako monoterapia, po wcześniejszej CTH z udziałem pochodnych platyny oraz po immunoterapii. Nie oceniano terapii skojarzonej EV+P.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny wpływu wyjściowej obecności przerzutów do wątroby lub kości na wyniki leczenia inhibitorami PD-1 lub PD-L1 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Do badania włączano pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 lub PD-L1 w monoterapii, a pacjenci leczeni terapiami skojarzonymi byli wykluczani.

Outcomes With Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2022; 20(5):e440-e452. DOI:10.1016/j.clgc.2022.06.001

Mamtani R, Ulloa-Pérez E, Parikh RB, Patel K, Homet Moreno B, Ramamurthy C, Li H, Hubbard RA. Real-world Uptake of Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab after US Food and Drug Administration Approval Among Patients with Advanced Urothelial Cancer. Eur Urol 2024. DOI:10.1016/j.eururo.2024.08.012

Miyake M, Nishimura N, Oda Y, Shimizu T, Iida K, Fujimoto K. Real-World Analysis of the Enfortumab Vedotin-Ineligible criTerIA Assessment in Treatment-Naïve Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Int J Urol 2025. DOI:10.1111/iju.70040

Nielsen TJ, Varga MG, Cronister CT, Ring BZ, Seitz RS, Ross DT, Schweitzer BL, McGregor K. The 27-gene IO score is associated with efficacy of PD-1/L1 inhibitors independent of FGFR expression in a real-world metastatic urothelial carcinoma cohort. Cancer Immunol Immunother 2023; 72(7):2075-2086. DOI:10.1007/s00262-023-03401-x

Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Lorient Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, Van der Heijden MS. A study to learn how well enfortumab vedotin (EV) with pembrolizumab works and how safe it is in people with advanced urothelial cancer: a plain language summary of the EV-302/KEYNOTE-A39 study. Future Oncol 2025; 21(7):749-764. DOI:10.1080/14796694.2024.2415192

Ranganathan S, Riveros C, Xu J, Hu S, Geng M, Huang E, Melchiorde Z, Zhang J, Efsthathiou E, Chan KS, Wallis CJD, Sonpavde G, Satkunavivam R. Chemotherapy, immunotherapy, or combination first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: A large real-world experience. Urol Oncol Semin Orig Invest 2024; 42(9):291.e13-291.e25. DOI:10.1016/j.urolonc.2024.04.006

Seyedin SN, Harada GK, Garemanian E, Rafizadeh D, Kaakour D, Dwabe S, Rezazadeh A, Daneshvar M, Mar N. Safety Analysis of Co-Administration of Radiation Therapy with Enfortumab Vedotin Based Regimens in Metastatic Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2024; 22(6):102243. DOI:10.1016/j.clgc.2024.102243

Vlachou E, Mamtani R, Hahn NM, Ili BJ, Hoffman-Censits J, Nimgaonkar V. Racial Differences in Cutaneous Events Among Patients Receiving Enfortumab Vedotin. Clin Genitourin Cancer 2024; 22(3):102090. DOI:10.1016/j.clgc.2024.102090

Yamamoto S, Kato M, Matsue T, Yukimatsu N, Takeyama Y, Otoshi T, Yamasaki T, Kuratsukuri K, Uchida J. Trend in overall survival from the start of first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2024; 54(2):221-224. DOI:10.1093/jjco/hyad151

Yasuoka S, Minegishi T, Kojima S, Okuyama K, Fukasawa T, Akahane M, Uenaka H, Ito Y, Miyake M. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with unresectable or metastatic urothelial carcinoma receiving systemic therapy in Japan. Urol Oncol 2024. DOI:10.1016/j.urolonc.2024.09.020

Brak poszukiwanych punktów końcowych - list do redakcji opisujący wyniki obserwacyjnego badania, w którym dokonano retrospektywnego porównania częstości stosowania w I linii terapii EV+P u chorych z zaawansowanym rakiem urotelialnym w okresie przed versus po pierwszej rejestracji tej terapii skojarzonej w USA (tj. *accelerated approval* w kwietniu 2023 roku); nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia.

Nieodpowiednia interwencja - retrospektywne badanie, w którym analizie poddano występowanie nowych, proponowanych kryteriów braku możliwości kwalifikacji pacjenta do leczenia EV+P (kryteria EVITA) w populacji japońskich chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym przed rozpoczęciem leczenia I linii; w ramach badania przeprowadzono także ocenę OS badanej populacji, niemniej żaden z uwzględnionych chorych nie był leczony EV+P.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, przeprowadzone w celu oceny profilu genetycznego „IO score” jako predyktora odpowiedzi na immunoterapię w kohorcie chorych na przerzutowego raka urotelialnego. Do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów leczonych inhibitorem PD-1 lub PD-L1 w monoterapii.

Nieodpowiedni rodzaj publikacji - publikacja wtórna, przybliżająca wyniki badania EV-302, opisanego w innej publikacji, uproszczonym językiem.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne z porównaniem dopasowanych kohort pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym, poddanych w rzeczywistej praktyce w USA leczeniu I linii: chemioterapią lub immunoterapią lub chemioterapią w skojarzeniu z immunoterapią; nie podano informacji ilu pacjentów było leczonych kombinacją EV+P w I linii, ani nie wyodrębniono wyników dla takiej podgrupy pacjentów.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, do którego włączono pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę EV, bez względu na linię leczenia i schemat oraz rozpoczęli paliatywną radioterapię; EV+P otrzymywało 4 na 9 opisanych pacjentów (pozostali przyjmowali EV w monoterapii).

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w którym ocenie poddano ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem enfortumabem wedotyny u pacjentów poddanych leczeniu EV w monoterapii, w zależności od wcześniejszego leczenia pembrolizumabem i rasy (pacjenci biali vs czarni). Do badania nie włączano pacjentów leczonych EV w skojarzeniu z pembrolizumabem.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w którym oceniono przeżycie całkowite pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym w Japonii, od momentu rozpoczęcia leczenia I linii; do badania włączano wyłącznie pacjentów, którzy otrzymali w I linii chemioterapię opartą na pochodnej platyny (wyłącznie CTH lub z immunoterapią - awelumab lub pembrolizumab, zastosowaną w dowolnym okresie leczenia); w badanej populacji EV mógł być stosowany w monoterapii, w drugiej lub późniejszych liniach leczenia, nie oceniano natomiast skojarzenia EV+P w leczeniu I linii.

Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w którym analizie poddano terapię stosowaną w Japonii u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia. Nie wyróżniono wyników dla chorych leczonych EV+P.

14.6 Przeglądy systematyczne włączone do analizy klinicznej

- Bantounou 2023** Bantounou MA, Plascovic J, MacDonald L, Wong MC, O'Connell N, Galley HF. Enfortumab vedotin and pembrolizumab as monotherapies and combination treatment in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A narrative review. *Curr Urol* 2023; 17(4):271-279. DOI:10.1097/CU9.000000000000204
- Cerrato 2024** Cerrato C, Crocerossa F, Marchioni M, Giannarini G, Gupta S, Albiges L, Brouwer O, Albersen M, Fankhauser C, Grimm MO, Gandaglia G, Roupret M, Mir MC. Effect of Sex on the Oncological Outcomes in Response to Immunotherapy and Antibody-drug Conjugates in Patients with Urothelial and Kidney Cancer: A Systematic Review and a Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024; 7(5):1005-1014. DOI:10.1016/j.euo.2024.03.014
- Cersosimo 2024** Cersosimo RJ. Targeted and immunotherapy for the management of advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Health Syst Pharm* 2024. DOI:10.1093/ajhp/zxae090
- Costa de Padua 2022** Padua TC, Moschini M, Martini A, Pederzoli F, Nocera L, Marandino L, Raggi D, Briganti A, Montorsi F, Necchi A. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review. *Urol Oncol* 2022; 40(10):413-423. DOI:10.1016/j.urolonc.2022.07.006
- Daher 2024** Daher R, Ruplin A, Gupta S, Spiess PE, Kamat AM, Cigliola A, Tateo V, Mercinelli C, Grivas P, Necchi A. The spectrum of cutaneous toxicities related to novel genitourinary cancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 200. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104420
- Di Civita 2024** Di Civita MA, Torchia A, Santini D, Marinelli D, Magro V, Cerro M, Pappalardo L, Maltese G, Santamaria F, Zacco L, Buccilli D, Dehghanpour A, Speranza I, Sciarra A, Panebianco V, Roberto M. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis. *Curr Oncol* 2024; 31(8):4713-4727. DOI:10.3390/curroncol31080352
- Domb 2024** Domb C, Garcia JA, Barata PC, Mendiratta P, Rao S, Brown JR. Systematic review of recent advancements in antibody-drug and bicycle toxin conjugates for the treatment of urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2024; 16:17562872241249073. DOI:10.1177/17562872241249073
- Gasperoni 2024** Gasperoni L, Del Bono L, Ossato A, Giunta EF, Messori A, Damuzzo V. A Head-to-Head Comparison of the First-Line Treatments for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: Is There Still a Role for Chemotherapy?. *Cancers (Basel)* 2024; 16(13). DOI:10.3390/cancers16132400
- Hinojosa-Gonzalez 2024** Hinojosa-Gonzalez DE, Saffati G, Salgado-Garza G, Patel S, Kronstedt S, Jones JA, Taylor JM, Yen AE, Slawin JR. Novel therapeutic regimens in previously untreated metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and bayesian network meta-analysis. *Urol Oncol* 2024; 42(11):361-369. DOI:10.1016/j.urolonc.2024.07.006
- Lavoie 2021** Lavoie JM, Sridhar SS, Ong M, North S, Alimohamed N, McLeod D, Eigl BJ. The Rapidly Evolving Landscape of First-Line Targeted Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Oncologist* 2021; 26(8):e1381-e1394. DOI:10.1002/onco.13827
- Liang 2024** Liang W, Huang S, Huang Y, Huang M, Li C, Liang Y, Pang L. Efficacy and safety of first-line immunotherapy-containing regimens compared with chemotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2024; 14. DOI:10.3389/fonc.2024.1453338
- Liang 2025** Liang W, Wang Z, Huang Z, Huang Y, Li C, Liang Y, Huang M, Zhang D, Li C. Effectiveness and safety of PD-1/L1 inhibitors as first-line therapy for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma who are ineligible for platinum-based chemotherapy: a meta-analysis. *Front Immunol* 2025; 16:1430673. DOI:10.3389/fimmu.2025.1430673
- Maiorano 2024** Maiorano BA, Di Maio M, Cerbone L, Maiello E, Procopio G, Roviello G. Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open 2024; 7(3):E241215. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.1215
- Monteiro 2024** Monteiro FSM, Soares A, Mollica V, Leite CA, Carneiro APCD, Rizzo A, Bourlon MT, Sasse AD, Santoni M, Gupta S, Massari F. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2024; 196. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104321
- Talukder 2023** Talukder R, Makrakis D, Grivas P, Khaki AR. The Evolving Therapeutic Landscape and Role of Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. US Oncol Hematol Rev 2023; 19(1):27-34. DOI:10.17925/OHR.2023.19.1.27
- Villacampa 2024** Villacampa G, Cresta Morgado P, Carità L, Navarro V, Pascual T, Dienstmann R. Safety and efficacy of antibody-drug conjugates plus immunotherapy in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2024; 131. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102847
- Yajima 2025** Yajima S, Hirose K, Masuda H. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Netw Open 2025; 8(3):e250250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.0250
- Yanagisawa 2025** Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, Kawada T, Katayama S, Laukhina E, Rajwa P, Quhal F, Pradere B, Fukuokaya W, Iwatani K, Pichler R, Teoh JY, Moschini M, Krajewski W, Miki J, Shariat SF, Kimura T. Novel combination therapy for platinum-eligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Cancer Immunol Immunother 2025; 74(3):76. DOI:10.1007/s00262-024-03910-3
- Zhao 2024** Zhao Y, Xu X, Sun Y, Yu X, Qi Y, Dai X. Efficacy and safety of the first-line systemic treatments in patients with advanced-stage urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Front Oncol 2024; 14:1468784. DOI:10.3389/fonc.2024.1468784

14.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

- Annakib S, Fiteni F, Houédé N. Quality of Life with Monoclonal Antibody Therapies for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. Eur Urol Oncol 2023; 6(5):467-476. DOI:10.1016/j.euo.2023.05.001
- Bin Riaz I, Khan AM, Catto JWF, Hussain SA. Bladder cancer: shedding light on the most promising investigational drugs in clinical trials. Expert Opin Invest Drugs 2021; 30(8):837-855. DOI:10.1080/13543784.2021.1948999
- Bolek H, Yazgan SC, Yekedüz E, Ürün Y. Meta-analysis of platinum chemotherapy combinations with immunotherapy in metastatic urothelial carcinoma. Oncologist 2024; 29(11):999-1002. DOI:10.1093/oncolo/oyae243
- Crupi E, Costa De Padua T, Marandino L, Fallara G, Pederzoli F, Ci-madamore A, Goetz EC, Cigliola A, Patané DA, Mercinelli C, Tateo V, Salonia A, Briganti A, Montorsi F, Meeks JJ, Spiess PE, Alhalabi O, Gao J, Kamat AM, Grivas P, Necchi A, Raggi D. Nectin-4 Positivity in Genitourinary Malignancies: A Systematic Review. JCO Precis Oncol 2024; 8. DOI:10.1200/PO-24-00470
- Feng Z, Vuky J. Combination therapy with immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma: Current data and future outlook. ONCOLOGY 2021; 35(7):410-420. DOI:10.46883/ONC.2021.3507.0410
- Niewłaściwa interwencja** - przegląd systematyczny, oceniający zmianę w jakości życia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym leczonych przeciwciałami monoklonalnymi; w dwóch włączonych badaniach oceniano EV w monoterapii, jednak do przeglądu nie włączono żadnego badania oceniającego skojarzoną terapię EV+P
- Nieodpowiednia metodyka** - niesystematyczny przegląd badań dotyczących najnowszych, obiecujących opcji terapii pęcherza moczowego (w fazie badań klinicznych), niezależnie od stadium zaawansowania klinicznego i linii leczenia; nie sformułowano kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji.
- Nieodpowiednia interwencja** - metaanaliza badań, w których porównywano leczenie skojarzone immunoterapią anty-PD1/PD-L1 z CTH opartą na cis- lub karboplatynie, względem samej (tej samej) CTH u chorych z przerzutowym rakiem urotelialnym; nie oceniano terapii EV+P.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych** - przegląd systematyczny oceniający częstość występowania ekspresji nektyny-4 w komórkach guzów nowotworowych pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego układu moczowo-płciowego; jednym z zaplanowanych elementów przeglądu była meta-analiza wyników leczenia, w zależności od ekspresji nektyny-4, niemniej, z uwagi na nadmierną heterogeniczność włączonych badań, autorzy przeglądu odstąpili od jej wykonania.
- Nieodpowiednia metodyka** - opracowanie poglądowe na temat terapii skojarzonych, opartych na immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych, badanych w różnych stadiach zaawansowania

Grande E, Hussain SA, Barthélémy P, Kanesvaran R, Giannatempo P, Benjamin DJ, Hoffman J, Birtle A. Individualizing first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: A favorable dilemma for patients and physicians. *Cancer Treat Rev* 2025; 134:102900. DOI:10.1016/j.ctrv.2025.102900

Guimarães MGB, Miranda TA, Haum FNC, Pereira GCB, Girardi DM. Advancing therapeutic frontiers in urothelial carcinoma: targeted strategies and clinical implications. *Chin Clin Oncol* 2024; 13(6):86. DOI:10.21037/cco-24-67

Kawashima A, Ishizuya Y, Yamamoto Y, Kato T, Hatano K, Nonomura N. Recent developments and future directions of first-line systemic therapy combined with immunotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a historical perspective on treatment evolution. *Int J Clin Oncol* 2024; 29(8):1096-1104. DOI:10.1007/s10147-024-02526-y

Kim TJ, Cho KS, Koo KC. Current status and future perspectives of immunotherapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A comprehensive review. *Cancers* 2020; 12(1). DOI:10.3390/cancers12010192

Kovac MB, Seruga B. Potentially fatal complications of new systemic anticancer therapies: pearls and pitfalls in their initial management. *Radiol Oncol* 2024; 58(2):170-178. DOI:10.2478/raon-2024-0027

Kwon WA, Lee MK. Evolving Treatment Landscape of Frontline Therapy for Metastatic Urothelial Carcinoma: Current Insights and Future Perspectives. *Cancers (Basel)* 2024; 16(23). DOI:10.3390/cancers16234078

Larroquette M, Lefort F, Domblides C, Héraudet L, Robert G, Ravaud A, Gross-Goupil M. How Immunotherapy Has Redefined the Treatment Paradigm of Metastatic or Locally Advanced Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2024; 16(9). DOI:10.3390/cancers16091780

Lattanzi M, Rosenberg JE. The emerging role of antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2020; 20(7):551-561. DOI:10.1080/14737140.2020.1782201

Maiorano BA, Catalano M, Maiello E, Roviello G. Enfortumab vedotin in metastatic urothelial carcinoma: the solution Eventually?. *Front Oncol* 2023; 13:1254906. DOI:10.3389/fonc.2023.1254906

Mantia CM, Sonpavde G. Enfortumab vedotin-efv for the treatment of advanced urothelial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22(5):449-455. DOI:10.1080/14737140.2022.2069563

Nicolò E, Giugliano F, Ascione L, Tarantino P, Corti C, Tolaney SM, Cristofanilli M, Curigliano G. Combining antibody-drug conjugates with immunotherapy in solid tumors: current landscape and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2022; 106. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102395

klinicznego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd kluczowych wyników najważniejszych badań oceniających terapie I linii zaawansowanego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat najnowszych postępów w rozwoju terapii chorych na zaawansowanego raka urotelialnego, z uwzględnieniem immunoterapii, koniugatów przeciwciała-lek oraz inhibitorów kinaz tyrozynowych; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat terapii skojarzonych, opartych na immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych, badanych w leczeniu I linii zaawansowanego/przerzutowego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd badań na temat opartych na immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych, badanych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia interwencja - narracyjny przegląd opisujący działania niepożądane nowych terapii przeciwnowotworowych, w tym immunoterapii i koniugatów lek-przeciwciała (w tym enfortumabu wedotyny). W pracy nie analizowano profilu bezpieczeństwa terapii skojarzonej EV+P.

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd najnowszych badań nad terapiami I linii chorych na zaawansowanego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd badań oceniających terapie oparte na inhibitorach PD-1 lub PD-L1, z uwzględnieniem terapii skojarzonych; nie sformułowano kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji.

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat koniugatów przeciwciała-lek, badanych w leczeniu raka urotelialnego w różnych stadiach zaawansowania klinicznego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące wyniki badań różnych faz nad zastosowaniem enfortumabu wedotyny, w monoterapii i schematach skojarzonych, w leczeniu przerzutowego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące dane dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki oraz skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji enfortumabu wedotyny (w monoterapii lub schematach skojarzonych), w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat stanu badań nad terapiami skojarzonymi z udziałem koniugatów przeciwciała-lek i immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Patel DM, Mateen R, Qaddour N, Carrillo A, Verschraegen C, Yang Y, Li Z, Sundi D, Mortazavi A, Collier KA. A Comprehensive Review of Immunotherapy Clinical Trials for Metastatic Urothelial Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination, Novel Antibodies, Cellular Therapies, and Vaccines. *Cancers (Basel)* 2024; 16(2). DOI:10.3390/cancers16020335

Piombino C, Tonni E, Oltrecolli M, Pirola M, Pipitone S, Baldessari C, Dominici M, Sabbatini R, Vitale MG. Immunotherapy in urothelial cancer: current status and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023; 23(11):1141-1155. DOI:10.1080/14737140.2023.2265572

Ravi P, McGregor BA. Antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma. *Expert Opin Biol Ther* 2021; 21(7):915-922. DOI:10.1080/14712598.2020.1789096

Roviello G, Santoni M, Sonpavde GP, Catalano M. The evolving treatment landscape of metastatic urothelial cancer. *Nat Rev Urol* 2024. DOI:10.1038/s41585-024-00872-0

Ruder S, Martinez J, Palmer J, Arham AB, Tagawa ST. Antibody-drug conjugates in urothelial carcinoma: current status and future. *Curr Opin Urol* 2025. DOI:10.1097/MOU.0000000000001263

Santoni M, Takeshita H, Massari F, Bamias A, Cerbone L, Fiala O, Mollica V, Buti S, Santoni A, Bellmunt J. Pembrolizumab plus enfortumab vedotin in urothelial cancer. *Nat Rev Urol* 2024; 21(7):387-388. DOI:10.1038/s41585-024-00858-y

Schulz GB, Black PC. Combination therapies involving checkpoint-inhibitors for treatment of urothelial carcinoma: a narrative review. *Transl Androl Urol* 2021; 10(10):4014-4021. DOI:10.21037/tau-20-1177

Shafique MA, Haseeb A, Siddiq MA, Mussarat A, Rangwala HS, Mustafa MS. Current and Emerging Treatments for Urothelial Carcinoma: A Focus on Enfortumab Vedotin. *Cancer Manage Res* 2023; 15:699-706. DOI:10.2147/CMAR.S418009

Singh P, Rotte A, Golsorkhi AA, Girish S. Optimizing outcomes and managing adverse events in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a clinical pharmacology perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2023; 16(6):533-548. DOI:10.1080/17512433.2023.2219446

Taguchi S, Kawai T, Nakagawa T, Kume H. Latest evidence on clinical outcomes and prognostic factors of advanced urothelial carcinoma in the era of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Jpn J Clin Oncol* 2024; 54(3):254-264. DOI:10.1093/jjco/hyad172

Thomas J, Sun M, Getz T, Ho B, Nauseef JT, Tagawa ST. Antibody-drug conjugates for urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2023; 41(10):420-428. DOI:10.1016/j.urolonc.2023.06.006

Nieodpowiednia metodyka - szeroki, niesystematyczny przegląd badań (opublikowanych i w toku) oceniających immunoterapie, w monoterapii lub schematach skojarzonych, u pacjentów z przerzutowym rakiem urotelialnym; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd badań (opublikowanych i w toku) oceniających immunoterapie inhibitorami punktów kontrolnych, w monoterapii lub schematach skojarzonych, u pacjentów z rakiem urotelialnym w różnych stadiach zaawansowania; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące wyniki badań różnych faz nad zastosowaniem koniugatów lek-przeciwciężła, w monoterapii i schematach skojarzonych, w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące wyniki badań nad nowymi opcjami leczenia przerzutowego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat skuteczności i toksyczności koniugatów przeciwciężła-lek, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z immunoterapią; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące pobieżnie wyniki badania EV-302, koncentrujące się na kwestiach związanych z synergistycznym mechanizmem działania enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące wyniki badań nad terapiami skojarzonymi opartymi na inhibitorach punktów kontrolnych w populacji chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące wyniki badań nad nowymi terapiami raka urotelialnego, ze szczególnym uwzględnieniem enfortumabu wedotyny; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat najnowszych wyników badań i wyzwań w odniesieniu do leczenia zaawansowanego raka urotelialnego, z perspektywy farmakologii klinicznej; opublikowane badania kliniczne identyfikowano w bazie PubMed oraz charakterystykach produktów leczniczych, nie podano kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe na temat najnowszych danych klinicznych dotyczących terapii i czynników prognostycznych w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego w erze immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - opracowanie poglądowe prezentujące wyniki badań oceniających koniugaty lek-przeciwciężła (w monoterapiach, jak i w schematach skojarzonych) w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania

Vlachou E, Johnson BA, Hoffman-Censits J. The Role of Antibody-Drug Conjugates in Urothelial Cancer: A Review of Recent Advances in the Treatment of Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer. Clin Med Insights Oncol 2024; 18:11795549241290787. DOI:10.1177/11795549241290787

Zhang JH, Starr SL, Chamie K. Contemporary Systemic Therapies in Urothelial Carcinoma. Urology 2023; 174:150-158. DOI:10.1016/j.urol.2023.01.007

Zhang T, Tan A, Shah AY, Iyer G, Morris V, Michaud S, Sridhar SS. Reevaluating the role of platinum-based chemotherapy in the evolving treatment landscape for patients with advanced urothelial carcinoma. Oncologist 2024; 29(12):1003-1013. DOI:10.1093/oncolo/oyae215

piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - niesystematyczny przegląd najnowszych badań nad terapiami miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego opartymi na koniugatach przeciwciała-lek; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - narracyjny, niesystematyczny przegląd nowych badań naukowych, oceniających terapie takie jak inhibitory punktów kontrolnych, koniugaty lek-przeciwciała i terapie ukierunkowane molekularnie w leczeniu raka urotelialnego w różnych stadiach zaawansowania klinicznego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

Nieodpowiednia metodyka - narracyjny, niesystematyczny przegląd nowych badań naukowych, oceniających terapie stosowane w 1 linii leczenia systemowego chorych na zaawansowanego raka urotelialnego; nie opisano metody wyszukiwania piśmiennictwa naukowego, kryteriów włączenia/wykluczenia poszczególnych publikacji ani wyników wyszukiwania

14.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 marca 2025 roku.

Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	enfortumab vedotin[nm] OR enfortumab vedotin[all]	493
#2	pembrolizumab[all] OR pembrolizumab[nm]	11 742
#3	#1 AND #2	165
#4	"carcinoma, transitional cell"[mh]	22 531
#5	"transitional cell"[all] OR urothelial[all]	42 778
#6	cancer[all] OR carcinoma[all] OR tumor[all]	5 986 872
#7	#5 OR #6	5 989 412
#8	#4 OR #7	5 989 412
#9	#3 AND #8	164

Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('enfortumab vedotin'/exp OR 'enfortumab vedotin') AND [embase]/lim	1300
#2	('pembrolizumab'/exp OR 'pembrolizumab') AND [embase]/lim	49 003
#3	#1 AND #2	602
#4	'transitional cell carcinoma'/exp AND [embase]/lim	37 922
#5	('transitional cell' OR urothelial) AND [embase]/lim	58 003
#6	(cancer OR carcinoma OR tumor) AND [embase]/lim	6 367 446
#7	#5 AND #6	54 283
#8	#4 OR #7	54 283
#9	#3 AND #8	514

Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	'enfortumab vedotin'	103
#2	pembrolizumab	3871
#3	#1 AND #2	63
#4	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]	877
#5	'transitional cell' OR urothelial	2751

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#6	cancer OR carcinoma OR tumor	278 513
#7	#5 OR #6	278 665
#8	#4 OR #7	278 665
#9	#3 AND #8	63

14.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

14.9.1 Badania z randomizacją

14.9.1.1 EV-302

Tabela 106. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-302.

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne III fazy z randomizacją i grupą kontrolną		
Zaślepienie	Badanie bez zaślepienia pacjentów i personelu medycznego (<i>open-label</i>); zastosowano inne środki zmniejszające ryzyko błędu systematycznego mogącego wynikać z braku zaślepienia: - analizy z podziałem na grupy interwencyjną i kontrolną do momentu zamknięcia bazy danych były dokonywane wyłącznie w ramach monitorowania bezpieczeństwa, na potrzeby niezależnej komisji monitorującej (ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>), przez zewnętrznego usługodawcę; - oceny I-rzędowego punktu końcowego przeżycia bez progresji oraz odpowiedzi dokonywała niezależna, centralna komisja (BICR; ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>), w oparciu o kryteria RECIST, wersja 1.1.		
Skala Jadad	3/5 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	185 (25 krajów)	Sponsor	Astellas Pharma US, Merck Sharp and Dohme, Seagen
Okres obserwacji	Zakończenie badania zaplanowano na 5 lat po włączeniu ostatniego pacjenta lub braku pacjentów pozostających w obserwacji przeżycia całkowitego (ponadto sponsor badania mógł je zakończyć w dowolnym momencie). Pacjentów obserwowano do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez BICR, zgonu, wycofania zgody na udział w badaniu lub zakończenia badania. W analizie końcowej (głównej), wykonanej przy dacie odcięcia danych 08.08.2023 r., mediana okresu obserwacji wyniosła 17,2 (zakres: 0–37) miesiąca. W analizie dodatkowej, wykonanej po kolejnych 12 miesiącach obserwacji (data odcięcia 08.08.2024 r.) – 29,1 (95% CI: 28,5; 29,9) miesiąca. AEs i SAEs (z wyłączeniem SAEs związanych z przyjmowaniem pembrolizumabu) oceniano w okresie od pierwszego dnia udziału pacjenta w badaniu (przed podaniem pierwszej dawki leku) do 30 dni po ostatniej dawce leku w badaniu. SAEs związane z leczeniem pembrolizumabem oceniano w okresie od pierwszego dnia udziału pacjenta w badaniu (przed podaniem pierwszej dawki leku) do 90 dni po ostatniej dawce leku w badaniu lub do 30 dni po ostatniej dawce leku w badaniu, jeżeli pacjent rozpoczął kolejną terapię przeciwnowotworową. Wpływ leczenia na dolegliwości bólowe i jakość życia oceniono w horyzoncie 26 tygodni od rozpoczęcia leczenia, z wyjątkiem punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia, ocenionych w całym dostępnym okresie obserwacji, o medianie 17,2 mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Badanie zostało zaplanowane tak, aby uzyskać $\geq 90\%$ moc wykrycia różnicy pomiędzy grupami EV+P vs CTH w PFS i OS przy wartości alfa na poziomie, odpowiednio, 0,005 i 0,045 w testach obustronnych. Oszacowano, że (1) przy założeniu przewagi EV+P nad CTH w PFS o wielkości HR = 0,70 i mediany PFS = 7 mies. w grupie CTH, do uzyskania zakładanej mocy testów statystycznych konieczne jest wystąpienie w badaniu co najmniej 526 zdarzeń progresji choroby lub zgonu; (2) przy założeniu przewagi EV+P nad CTH w OS o wielkości HR = 0,73 i mediany OS = 15,3 mies. w grupie CTH, do uzyskania zakładanej mocy testów statystycznych konieczne jest wystąpienie w badaniu co najmniej 489 zgonów. Na podstawie przytoczonych oszacowań zaplanowano włączenie do badania około 860 pacjentów (po 430 pacjentów w każdej z grup).		

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Analiza statystyczna

- W protokole badania zaplanowano przeprowadzenie następujących analiz I-rzędowych punktów końcowych: analizy końcowej PFS oraz dwóch analiz OS – analizy śródkresowej OS (dokonywanej w momencie analizy końcowej PFS) oraz analizy końcowej OS. Przewidziano zastosowanie korekt wartości alfa ze względu na wielokrotne testowanie, przy wyjściowych wartościach alfa wynoszących 0,005 dla PFS i 0,045 dla OS w testach obustronnych. Kolejne punkty końcowe oceniano w poddawano formalnej, porównawczej analizie statystycznej w zależności od spełnienia kryteriów w przyjętej hierarchii hipotez („gatekeeping strategy”). Analizę PFS zaplanowano po wystąpieniu ok. 526 zdarzeń PFS lub 356 zdarzeń OS w populacji ITT, a końcową analizę OS – po wystąpieniu ok. 489 zdarzeń OS.
- Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (w tym OS i PFS) analizowano metodą Kaplana-Meiera, a porównania międzygrupowe w zakresie wymienionych punktów końcowych przeprowadzano przy użyciu logarytmicznego testu rang (ang. *log-rank test*) ze stratyfikacją w warstwach zastosowanych w procedurze randomizacji (możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatyną [tak vs nie]; ekspresja PD-L1 w badaniu IHC [wysoka {CPS ≥10} vs niska {CPS <10}]; obecność przerzutów w wątrobie [tak vs nie]). Współczynniki HR z 95% CI szacowano w modelu proporcjonalnego hazardu Cox’a ze stratyfikacją.
- Analizę statystyczną dychotomicznych punktów końcowych (ORR) przeprowadzono przy użyciu testu Cochрана-Mantela-Haenszela ze stratyfikacją w warstwach zastosowanych w procedurze randomizacji.
- W protokole przewidziano przeprowadzenie serii analiz wrażliwości dla OS i PFS, przy odmiennych założeniach analitycznych niż w analizie głównej (np. z zastosowaniem testów bez stratyfikacji).
- W ocenie punktów końcowych OS, PFS i ORR zaplanowano analizy w podgrupach wyróżnionych wg: czynników stratyfikacji (możliwość zastosowania cisplatyny, ekspresja PD-L1, przerzuty w wątrobie); wieku; regionu; płci; rasy; oceny ECOG; obecności przerzutów trzewnych; pierwotnego umiejscowienia guza; czynności nerek.
- Leczenia podtrzymującego (np. awelumabem), otrzymywanego po przerwaniu lub ukończeniu CTH w grupie kontrolnej nie uznawano za kolejną terapię przeciwnowotworową w schematach cenzorowania.
- Analiza skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona w wydłużonym okresie obserwacji (data odcięcia 08.08.2024 r., mediana okresu obserwacji – 29,1 mies.) miała charakter eksploracyjny.

OCENA SKUTECZNOŚCI:

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*) – czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby wg RECIST v1.1 w ocenie BICR lub zgonu bez względu na przyczynę (do pierwszego z wymienionych zdarzeń). Obserwacje pacjentów, u których nie doszło do progresji ani zgonu cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej. Obserwacje pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową (z wykluczeniem leczenia podtrzymującego, np. awelumabu, po CTH I linii z udziałem platyny) z powodu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego przed progresją choroby cenzorowano w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęcie nowej terapii. Obserwacje pacjentów, w przypadku których wyniki oceny radiologicznej po randomizacji nie były dostępne cenzorowano w dniu randomizacji.
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*) – czas od randomizacji do daty zgonu, bez względu na jego przyczynę. W przypadku braku potwierdzenia zgonu czas przeżycia był cenzorowany w ostatnim znanym dniu życia pacjenta.

Drugorzędowe punkty końcowe, uwzględnione w hierarchii testowania hipotez:

- Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. *Overall Response Rate*) – proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR, ang. *Complete Response*) lub częściowa (PR, ang. *Partial Response*) wg RECIST v1.1, w ocenie BICR. Za odpowiedź „potwierdzoną” mogła być uznana wyłącznie odpowiedź utrzymująca się po co najmniej 4 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej. W głównej analizie ORR pacjenci, u których nie przeprowadzono co najmniej 2 ocen odpowiedzi w okresie obserwacji (ocena wstępnej odpowiedzi i badanie obrazowe potwierdzające odpowiedź) byli uznawani za osoby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie.
- Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP; ang. *Time To Pain Progression*) – czas od dnia randomizacji do dnia progresji dolegliwości bólowych, ocenianych w kwestionariuszu *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF). Progresję dolegliwości bólowych zdefiniowano jako (1) zwiększenie o ≥2 punkty (zmiana istotna dla pacjenta) wyniku w pytaniu 3 kwestionariusza BPI-SF (najgorszy ból w ciągu

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

ostatnich 24 godzin) względem wartości wyjściowej, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych ocenach lub (2) rozpoczęcie leczenia bólu nowym (względem stanu wyjściowego) lekiem opioidowym, którego stosowanie zostało utrzymane w ≥ 2 kolejnych ocenach, zgodnie z odpowiedziami na pytanie 7 kwestionariusza BPI-SF; w zależności od tego, które z opisanych zdarzeń wystąpi jako pierwsze. Kwestionariusz BPI-SF był wypełniany przez pacjentów w wersji elektronicznej w dniu 1 badania (przed podaniem leków), co tydzień przez pierwsze 12 tygodni badania, a następnie co 3 tygodnie. Obserwacje pacjentów, w przypadku których wyniki oceny bólu w BPI-SF w okresie obserwacji nie były dostępne oraz pacjentów z wyjściowym wynikiem „9” lub „10” w pytaniu 3 cenzorowano w dniu randomizacji; obserwacje pacjentów, którzy zmarli przed progresją dolegliwości bólowych, lub u których nie odnotowano progresji bólu, ani kolejnej terapii przeciwnowotworowej, cenzorowano w dniu ostatniej oceny w BPI-SF; obserwacje pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przeciwnowotworową przed progresją dolegliwości bólowych cenzorowano w dniu ostatniej oceny w BPI-SF w trakcie lub przed rozpoczęciem kolejnego leczenia przeciwnowotworowego.

- Zmiana nasilenia najgorszego bólu, oceniana w 26 tygodniu obserwacji – średnia zmiana w odczuwanym nasileniu najgorszego bólu w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej (ocena w kwestionariuszu BPI-SF)

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe:

- PFS wg RECIST v1.1 ocenie badacza – czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu bez względu na przyczynę (do pierwszego z wymienionych zdarzeń). Reguły cenzorowania obserwacji były tożsame z przyjętymi w ocenie PFS wg BICR.
- ORR wg RECIST v1.1 ocenie badacza
- Kontrola choroby (DCR, ang. *Disease Control Rate*) – proporcja pacjentów, u których najlepszą obserwowaną odpowiedzią na leczenie była potwierdzona odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) lub stabilizacja choroby (StD, ang. *Stable Disease*) wg RECIST v1.1, w ocenie BICR oraz (jako odrębny punkt końcowy) ocenie badacza. Za odpowiedź „potwierdzoną” mogła być uznana wyłącznie odpowiedź utrzymująca się po co najmniej 4 tygodniach od wystąpienia odpowiedzi początkowej. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła potwierdzona CR lub PR najlepszą uzyskaną odpowiedź definiowano jako chorobę stabilną (StD), jeżeli pacjent otrzymał co najmniej jedną ocenę odpowiedzi CR/PR/SD (lub nie-CR/nie-PD) po co najmniej 6 tygodniach od dnia randomizacji. [W dostępnych źródłach nie zidentyfikowano wyników oceny tego punktu końcowego, ale był on możliwy do oszacowania w analizie własnej]
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *Duration of Response*) – czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi całkowitej lub częściowej (CR/PR), następnie potwierdzonej, wg RECIST v1.1 w ocenie BICR i (jako odrębny punkt końcowy) w ocenie badacza, do dnia udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (do pierwszego z wymienionych zdarzeń).
- Jakość życia – ocena zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w kwestionariuszach EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L (indeks i VAS)

Eksploracyjne punkty końcowe:

- PFS, ocena wg kryteriów iRECIST (wyłącznie w grupie EV+P) [nie raportowano w dostępnych źródłach]
- DoR, ocena wg kryteriów iRECIST (wyłącznie w grupie EV+P) [nie raportowano w dostępnych źródłach]
- Skumulowane zużycie zasobów systemu opieki zdrowotnej (HRU, ang. *Healthcare Resources Utilization*), wg zgłoszeń pacjenta [nie raportowano w dostępnych źródłach]
- Stężenie EV i MMAE w surowicy lub osoczu [punkt końcowy poza zakresem PICOS]
- Wystąpienie przeciwciał przeciwko EV
- Eksploracyjne biomarkery aktywności klinicznej [w dostępnych źródłach raportowano stopień ekspresji nektyny-4]

Inne raportowane punkty końcowe:

- Czas trwania całkowitej odpowiedzi (DoCR, ang. *Duration of Complete Response*) – czas od wystąpienia pierwszej udokumentowanej odpowiedzi całkowitej (CR), następnie potwierdzonej, wg RECIST v1.1 w ocenie BICR, do dnia udokumentowanej progresji choroby wg RECIST v1.1 lub zgonu z dowolnej przyczyny (do pierwszego z wymienionych zdarzeń).
- Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. *Time To Response*) – czas od dnia randomizacji do pierwszej udokumentowanej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR); zasady oceny odpowiedzi – takie same, jak dla ORR [TTR nie stanowił odrębnego punktu końcowego w protokole badania, natomiast w SAP podano definicję TTR jako elementu oceny ORR]

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

- Dolegliwości bólowe – średnia zmiana wyniku w 26. tygodniu od rozpoczęcia leczenia, względem wartości wyjściowej i czas do potwierdzonego pogorszenia dolegliwości bólowych w kwestionariuszu BPI-SF [ocena dolegliwości bólowych w BPI-SF nie stanowiła odrębnego punktu końcowego w protokole badania (wobec TTPP i zmian nasilenia najgorszego bólu), natomiast w SAP zdefiniowano zaplanowaną dla oceny w BPI-SF analizę opisową]

OCENA BEZPIECZEŃSTWA:

- Zdarzenia niepożądane, (AEs; ang. *Adverse Events*) – z uwzględnieniem częstości, nasilenia (kryteria NCI-CTCAE, wersja 4.03), ciężkości, związku z leczeniem (związane / niezwiązane z leczeniem) [drugorzędowy punkt końcowy] oraz AEs specjalnej uwagi (AESIs; ang. *Adverse Events of Special Interest*), określonych w protokole badania dla EV i pembrolizumabu na podstawie wcześniejszych doświadczeń z tymi lekami
- Wyniki badań laboratoryjnych [drugorzędowy punkt końcowy]
- Przerwanie leczenia w związku z zdarzeniami niepożądanymi [drugorzędowy punkt końcowy]
- Parametry życiowe [nie raportowano w dostępnych źródłach]
- Ocena elektrokardiograficzna [nie raportowano w dostępnych źródłach]
- Stan sprawności wg ECOG [nie raportowano w dostępnych źródłach]

Interwencja i komparatory

Pacjentów rozlosowano do jednej z dwóch grup, w których zastosowano:

- **enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P)** – enfortumab wedotyny w dawce 1,25 mg/kg m.c. (maksymalnie 125 mg na dawkę), we wlewie dożylnym (i.v.), trwającym około 30 minut, w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu oraz pembrolizumab 200 mg we wlewie i.v. w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu, po zakończeniu wlewu enfortumabu wedotyny.
- **chemioterapię (CTH)** – jeden z dwóch schematów z udziałem pochodnej platyny: gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną [GemCis] (pacjenci kwalifikujący się do cisplatyny, wg kryteriów Galsky'ego) lub gemcytabinę w skojarzeniu z karboplatyną [GemCarbo] (pacjenci niekwalifikujących się do cisplatyny), w następujących schematach dawkowania:
 - cisplatyna: 70 mg/m² p.c., we wlewie i.v., w dniu 1 (lub w dniu 2, odpowiednio do wytycznych obowiązujących w ośrodku) każdego 3-tygodniowego cyklu;
 - karboplatyna: w dawce równoważnej AUC 4,5 mg/ml/min lub AUC 5 mg/ml/min (odpowiednio do wytycznych obowiązujących w ośrodku), wyliczonej wg wzoru Calverta; we wlewie i.v., w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu;
 - gemcytabina: 1000 mg/m², we wlewie i.v., w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu.

W grupie CTH dozwolone było zastosowanie leczenia podtrzymującego (np. awelumabem) w ośrodkach (regionach geograficznych), w których leczenie takie było dostępne.

Modyfikacja leczenia: redukcja dawki i/lub wstrzymanie leczenia zostały dopuszczone w protokole badania w odniesieniu do każdego ze stosowanych leków (EV, pembrolizumab [redukcja dawki niedozwolona], cisplatyna, karboplatyna, gemcytabina). W grupie kontrolnej, w przypadku pacjentów wyjściowo zakwalifikowanych do schematu GemCarbo, w przypadku poprawy stanu sprawności lub czynności nerek dozwolona była jednorazowa zmiana pochodnej platyny z karboplatyny na cisplatynę; w przypadku wystąpienia, po takiej zmianie, AE związanego z cisplatyną uniemożliwiającego dalsze leczenie, konieczne było zakończenie stosowania CTH. Zmiana stosowanej pochodnej platyny z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub progresji nie była dozwolona. W przypadku randomizacji do grupy CTH zmiana leczenia na EV+P (tj. *cross-over* z grupy CTH do grupy EV+P) nie była dozwolona.

Czas trwania leczenia: W obu grupach pacjenci otrzymywali leczenie do wystąpienia progresji choroby (progresja kliniczna lub progresja potwierdzona przez BICR), rozpoczęcia kolejnej linii terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub ukończenia maksymalnej liczby cykli (CTH – 6 cykli; pembrolizumab – 35 cykli; EV – nie określono maksymalnej liczby cykli). Leczenie przerywano także w przypadku wystąpienia ciąży, decyzją badacza lub pacjenta (z przyczyn innych niż AE), przerwania badania przez sponsora, ukończenia leczenia w badaniu lub innych (niezwiązanych z AE). W grupie EV+P pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z EV mogli kontynuować leczenie pembrolizumabem, a pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z pembrolizumabem mogli kontynuować leczenie EV. W grupie CTH pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z pochodną platyny mogli kontynuować leczenie gemcytabiną w monoterapii, a pacjenci, u których wystąpiło nieakceptowalne AE uznane za związane wyłącznie z gemcytabiną mogli kontynuować leczenie pochodną platyny. W grupie EV+P u pacjentów odnoszących korzyści z leczenia można było rozważyć kontynuację leczenia po progresji choroby

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

wg RECIST v1.1, do potwierdzenia progresji choroby wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v1.1 dla immunoterapii (iRECIST) w ocenie badacza.

Statystyki dotyczące czasu trwania leczenia (podano dla analizy głównej):

	EV+P	CTH
Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [mies.]	EV+P: 9,4 (0,3; 31,9) EV: 7,0 (0,3; 31,9) P: 8,5 (0,3; 28,5)	4,1 (0,0; 7,7)
Mediana liczby podanych cykli (zakres)	EV+P: 12 (1; 46) EV: 9 (1; 46) P: 11 (1; 35)	6 (1; 6)

Stosowanie innych terapii: W każdej grupie dozwolone było stosowanie wszelkich terapii odpowiadających standardom opieki medycznej w danym regionie, które badacz uzna za konieczne dla zapewnienia dobrostanu pacjenta, z wyłączeniem niedozwolonych produktów leczniczych: systemowych terapii przeciwnowotworowych (poza hormonoterapią uzupełniającą w leczeniu radykalnym raka piersi lub gruczołu krokowego), immunoterapii lub chemioterapii innej niż określona protokołem, leków eksperymentalnych innych niż pembrolizumab i enfortumab wedotyny, radioterapii (z wyłączeniem radioterapii stabilnej, objawowej, nietargetowej zmiany kostnej) oraz żywych szczepionek – do 30 dni przed pierwszą dawką leku w badaniu i 90 dni po podaniu ostatniej dawki leku w badaniu.

Populacja

Kryteria włączenia

- Pacjenci z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem nieresekcyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego (tj. raka pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), z uwzględnieniem pacjentów z rakiem urotelialnym z różnicowaniem płaskonabłonkowym, cechami transformacji mięsakowatej lub o mieszanym utkaniu histologicznym.
- Choroba mierzalna, w ocenie badacza, na podstawie kryteriów RECIST v1.1. W przypadku pacjentów po wcześniejszej radioterapii radykalnej: choroba mierzalna wg kryteriów RECIST v1.1 poza polem napromieniania lub jednoznaczna progresja nowotworu po zakończeniu radioterapii.
- Brak wcześniejszego leczenia systemowego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, z następującymi wyjątkami:
 - pacjenci, u których zastosowano chemioterapię neoadiuwantową byli włączani do badania, jeśli nawrót nastąpił >12 miesięcy po ukończeniu leczenia;
 - pacjenci, u których zastosowano chemioterapię adiuwantową po cystektomii byli włączani do badania, jeśli nawrót nastąpił >12 miesięcy po ukończeniu leczenia.
- Możliwość kwalifikacji do leczenia chemioterapią z udziałem cisplatyny lub karboplatyny, w opinii badacza. Pacjentów uznawano za niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną i kwalifikowano do leczenia karboplatyną jeżeli spełniali ≥1 z następujących kryteriów:
 - GFR <60 ale ≥30 ml/min (na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta, MDRD lub 24-godzinnej zbiórki moczu); pacjenci z GFR ≥50 ml/min, jeżeli nie spełniali innych kryteriów braku możliwości kwalifikacji do cisplatyny, mogli być uznani za kwalifikujących się do cisplatyny na podstawie oceny klinicznej badacza;
 - ocena stanu sprawności ECOG lub WHO 2 (pod warunkiem spełnienia dodatkowych kryteriów włączenia dla pacjentów ze stanem sprawności ECOG lub WHO 2 – patrz niżej);
 - ubytek słuchu w stopniu ≥2 wg NCI CTCAE w badaniu audiometrycznym;
 - niewydolność serca w klasie NYHA III.
- Wiek 18 lat lub więcej.
- Archiwalna próbka tkanki nowotworu, zawierająca raka urotelialnego naciekającego mięśniówkę lub biopsja przerzutowego raka urotelialnego dostarczona w celu oceny ekspresji PD-L1 przed randomizacją. W przypadku niedostępności odpowiedniej próbki archiwalnej lub dostępności materiału nieodpowiedniego do oceny, możliwe było pozyskanie materiału z nowej biopsji.
- Stan sprawności ECOG 0, 1 lub 2. Pacjenci z oceną sprawności 2 musieli spełnić następujące, dodatkowe kryteria:
 - hemoglobina ≥10 g/dl;
 - GFR ≥50 ml/min;
 - ocena NYHA inna niż klasa III niewydolności serca.

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024*, *Gupta 2024a*, *Gupta 2024b*, *Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*, *Van Der Heijden 2024*, *Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024*, *EPAR Keytruda 2024*, *Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Kryteria wykluczenia

- Adekwatna czynność narządów i hematologiczna, zdefiniowana poprzez następujące, wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych:
 - czynność hematologiczna: neutrofile $\geq 1500/\mu\text{l}$, płytki $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina $\geq 9\text{ g/dl}$ lub $\geq 5,6\text{ mmol/l}$;
 - czynność nerek: zmierzona lub szacowana wartość CrCl $\geq 30\text{ ml/min}$ (wartość szacowana na podstawie wzoru Cockrofta-Gaulta lub MDRD lub zbiórki dobowej, wg standardów danego ośrodka; możliwe również włączenie na podst. wartości GFR zamiast CrCl);
 - czynność wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ u pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 3 \times \text{GGN}$ u chorych z zespołem Gilberta; ALT i AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ lub $\leq 5 \times \text{GGN}$ u chorych z przerzutami do wątroby;
 - układ krzepnięcia: INR lub PT lub aPTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących leczenie przeciwkrzepliwe, o ile PT lub aPTT pozostają w zakresie terapeutycznym stosowanego leczenia.
 - W przypadku kobiet: brak możliwości zajścia w ciążę (przejście menopauzy, udokumentowane ubezplodnienie chirurgiczne), a w przypadku kobiet zdolnych do zajścia w ciążę zgoda na niepodejmowanie próby zajścia w ciążę przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, ujemny wynik testu ciążowego oraz zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; zgoda na niepodejmowanie karmienia piersią lub donacji komórek jajowych od dnia wizyty skriningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku.
 - W przypadku mężczyzn: brak możliwości spółnienia dziecka (brak jąder lub sterylizacja chirurgiczna), a w przypadku mężczyzn zdolnych do spółnienia dziecka zgoda na niepodejmowanie donacji nasienia od dnia wizyty skriningowej do ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku, zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku; mężczyźni mający partnerkę/ki w ciąży lub karmiące piersią – zgoda na stosowanie metod zabezpieczających przed ekspozycją na płyn nasienny w okresie ciąży i karmienia piersią w czasie badania i przez ≥ 6 mies. po przyjęciu ostatniej dawki leku.
 - Pisemne wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.
-
- Wcześniejsze leczenie EV lub innym koniugatem przeciwciała-lek opartym na monometyloaurystatynie E (MMAE).
 - Wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1 lub PD-L1 z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego, z uwzględnieniem wcześniejszych stadiów raka urotelialnego (z uwzględnieniem, ale nie wyłącznie, atezolizumabu, pembrolizumabeu, niwolumabu, durwalumabu i awelumabu).
 - Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek lekiem ukierunkowanym na inny pobudzający lub hamujący receptor komórki T (w tym, ale nie wyłącznie, agonistą CD137, inhibitorem CTLA-4 lub agonistą OX-40).
 - Wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe w postaci chemioterapii, terapii biologicznej lub eksperymentalnej, nieuwzględnionej w ww. kryteriach wykluczenia, która nie została zakończona do 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu (dozwolono kontynuację leczenia hormonalnego/anty-hormonalnego, np. z powodu raka piersi, o ile pacjent nie spełniał kryterium wykluczenia dotyczącego wywiadu chorobowego w zakresie nowotworów innych niż rak urotelialny).
 - Niekontrolowana cukrzyca, zdefiniowana jako HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c pomiędzy od 7 do $< 8\%$ przy współistniejących objawach cukrzycy (wielomocz lub polidypsja), których nie można wyjaśnić w inny sposób.
 - Oczekiwane przeżycie < 12 tygodni.
 - Obecność neuropatii czuciowej lub ruchowej w ≥ 2 stopniu nasilenia.
 - Aktywne przerzuty do OUN. Pacjenci z leczonymi przerzutami do OUN mogli zostać włączeni do badania wyłącznie w przypadku: stabilności przerzutów przez ≥ 4 tyg. poprzedzających skrining oraz braku dowodów nowych lub powiększania się dotychczasowych przerzutów w wyjściowych badaniach obrazowych; przyjmowania stabilnej dawki steroidów, $\leq 10\text{ mg}$ prednizonu dziennie lub równoważnej dawki innego leku steroidowego przez ≥ 2 tygodnie (jeżeli leczenie steroidami jest wymagane); nieobecności nowotworowego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych.
 - Utrzymująca się, istotna klinicznie toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem (w tym z radioterapią lub leczeniem chirurgicznym), która nie ustąpiła do ≤ 1 stopnia nasilenia lub nie powróciła do stanu wyjściowego.
 - Trwająca, przeciwdrobnoustrojowa terapia systemowa z powodu aktywnej infekcji (wirusowej, bakteryjnej lub grzybiczej) w czasie randomizacji. Dozwolona była rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa.

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

- Znane, aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C; pacjenci poddani leczeniu HCV z intencją wyleczenia mogli być włączani do badania pod warunkiem udokumentowania trwałej, utrzymującej się przez 12 tygodni, odpowiedzi wirusologicznej.
- Zakażenie HIV w wywiadzie.
- Konieczność przyjmowania wysokich dawek steroidów (>10 mg prednizonu dziennie lub ekwiwalent) lub innych leków immunosupresyjnych. Dozwolone było stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych przy braku aktywnej choroby autoimmunologicznej. Dozwolone było stosowanie fizjologicznych dawek kortykosteroidów w terapii zastępczej, u pacjentów z niewydolnością nadnerczy.
- Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w okresie 3 lat poprzedzających podanie pierwszej dawki leku lub dowody obecności resztek wcześniej rozpoznanego nowotworu. Do badania mogli być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem nieczerniakowego nowotworu złośliwego skóry, pod warunkiem wcześniejszej całkowitej resekcji. Dozwolona była kwalifikacja pacjentów z wywiadem raka gruczołu krokowego w stadium T2NXMX lub niższym, z oceną ≤7 w skali Gleasona, poddanych leczeniu z założeniem radykalnym (chirurgicznemu lub radioterapii) co najmniej rok przed włączeniem do badania, o ile pacjent był uznawany za wolnego od raka gruczołu krokowego i spełniał dodatkowe kryteria (w przypadku pacjentów po prostatektomii niewykrywalne stężenie PSA przez >1 rok i w dniu skринingu; u pacjentów po radioterapii czas podwojenia stężenia PSA >1 roku i całkowite PSA nie przekraczające kryteriów wznowy biochemicznej Phoenix).
- Udokumentowany wywiad zdarzenia mózgowo-naczyniowego (udar lub przemijający napad niedokrwienności), niestabilna dławica piersiowa, zawał serca lub objawy kardiologiczne spójne z klasą NYHA III lub IV w okresie 6 mies. poprzedzających podanie pierwszej dawki leku.
- Radioterapia w ciągu 2 tygodni poprzedzających randomizację. Pacjent musiał odpowiednio wyzdrowieć z toksyczności związanej z interwencją przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.
- Poważna operacja w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację. Pacjent musi odpowiednio wyzdrowieć z powikłań związanych z interwencją przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.
- Pacjenci ze znaną, poważną (≥3 stopnia) nadwrażliwością na jakikolwiek składnik EV zawarty w jego formulacji. Pacjenci ze znaną, poważną (≥ 3 stopnia) nadwrażliwością na jakikolwiek składnik pembrolizumabu zawarty w jego formulacji. Pacjenci z poważną (≥3 stopnia) nadwrażliwością na pochodną platyny wybraną przez badacza do leczenia. Pacjenci z poważną (≥ 3stopnia) nadwrażliwością na gemcytabinę.
- Znane, aktywne zapalenie lub owrzodzenie rogówki; pacjenci z powierzchownym punktowym zapaleniem rogówki mogli być włączani do badania pod warunkiem stosowania właściwego leczenia (w opinii badacza).
- Wywiad choroby autoimmunologicznej, wymagającej leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. przy użyciu leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza nie była uważana za formę leczenia ogólnoustrojowego (była dozwolona). Krótkotrwałe (<7 dni) stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych było dozwolone, o ile spełniało kryteria standardu opieki. Pacjenci z bielactwem, łuszczycą, cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy lub wyleczoną astmą/atopią z dzieciństwa nie byli wykluczani. Pacjenci wymagający okresowego stosowania leków rozszerzających oskrzela, steroidów wziewnych lub miejscowych iniekcji steroidowych nie byli wykluczani. Pacjenci ze stabilną, dzięki stosowaniu hormonoterapii zastępczej, niedoczynnością tarczycy lub z zespołem Sjögrena nie byli wykluczani.
- Wywiad idiopatycznego włóknienia płuc, organizującego się zapalenia płuc, polekowego zapalenia płuc, idiopatycznego zapalenia płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w badaniu przesiewowym tomografii komputerowej klatki piersiowej.
- Wcześniejsze przebycie allogenicznego przeszczepu komórek krwiotwórczych lub przeszczepu narządu litego.
- Przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających randomizację.
- Aktywna gruźlica.
- Obecność innej współistniejącej choroby/stanu medycznego, który mógłby, w opinii, badacza, zaburzyć zdolność pacjenta do poddania się zaplanowanemu leczeniu (w znaczeniu możliwości przyjmowania leku i jego tolerancji) oraz obserwacji lub jakiegokolwiek znanego zaburzenia psychiatrycznego lub uzależnienia, które mogłyby zakłócać konieczną w badaniu współpracę z pacjentem.

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Charakterystyka populacji	Wiek, me- diana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	ECOG, n (%)	Liczba czynni- ków ryzyka wg Bajorina, n (%)	Pierwotne umiejscowie- nie nowo- tworu, n (%)	Miejsca przerzutowa- nia, n (%)	Możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatyną, n (%)	Ekspresja PD-L1, n (%)			
EV+P (N = 442)	69 (37; 87)	344 (77,8%)	0: 223 (50,5%) 1: 204 (46,2%) 2: 15 (3,4%) bd.: 0	0: 179 (40,5%) 1: 263 (59,5%) bd.: 0	Górne drogi moczowe: 135 (30,5%) Dolne drogi moczowe: 305 (69,0%) bd.: 2 (0,5%)	Wyłącznie wę- zły chłonne: 103 (23,3%) Trzewia: 318 (71,9%) Kości: 81 (18,3%) Wątroba: 100 (22,6%) Płuca: 170 (38,5%)	Tak: 240 (54,3%) Nie: 202 (45,7%)	Wysoka (CPS ≥10%): 254/438 (58,0%) Niska (CPS <10%): 184/438 (42,0%)			
CTH (N = 444)	69 (22; 91)	336 (75,7%)	0: 215 (48,4%) 1: 216 (48,6%) 2: 11 (2,5%) bd.: 2 (0,5%)	0: 183 (41,2%) 1: 259 (58,3%) bd.: 2 (0,5%)	Górne drogi moczowe: 104 (23,4%) Dolne drogi moczowe: 339 (76,4%) bd.: 1 (0,2%)	Wyłącznie wę- zły chłonne: 104 (23,4%) Trzewia: 318 (71,6%) Kości: 102 (23,0%) Wątroba: 99 (22,3%) Płuca: 157 (35,4%)	Tak: 242 (54,5%) Nie: 202 (45,5%)	Wysoka (CPS ≥10%): 254/439 (57,9%) Niska (CPS <10%): 185/439 (42,1%)			
Wyjściowe różnice między grupami	Ogółem raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).										
Przeptyw chorych	Skri- ning, n	Rando- mizacja, n	Rozpo- częcie leczenia, n (%)	Przerwa- nie lecze- nia^, n (%)	Ukoń- czenie leczenia, n (%)	Utrata z obserwa- cji, n (%)		Pacjenci pozosta- jący w lecze- niu, n (%)	Popula- cja w analizie OS i PFS, n (%)	Popula- cja, w której możliwa była ocena odpowi- edzi, n (%)	Popula- cja oceny bezpie- czeń- stwa, n (%)
EV+P		442	440 (99,5%)	288 (65,2%)	8 (1,8%)	12 (2,7%)	2 (0,5%)	144 (32,6%)	442 (100%)	437 (98,9%)	440 (99,5%)
CTH	1297	444	433 (97,5%)	189 (42,6%)	244 (55,0%)	14 (3,2%)	1 (0,2%)	0	444 (100%)	441 (99,3%)	433 (97,5%)
Ogółem		886	873 (98,5%)	477 (53,8%)	252 (28,4%)	26 (2,9%)	3 (0,3%)	144 (16,3%)	886 (100%)	878 (99,1%)	873 (98,5%)

^ pacjenci, którzy przerwali leczenie, bez uwzględnienia pacjentów, którzy przyjęli zaplanowaną liczbę cykli CTH w grupie kontrolnej oraz pacjentów kontynuujących przewożone leczenie w dniu odcięcia danych

[^] pacjenci, którzy przerwali leczenie, bez uwzględnienia pacjentów, którzy przyjęli zaplanowaną liczbę cykli CTH w grupie kontrolnej oraz pacjentów kontynuujących przypisane leczenie w dniu odcięcia danych

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024*, *Gupta 2024a*, *Gupta 2024b*, *Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*, *Van Der Heijden 2024*, *Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024*, *EPAR Keytruda 2024*, *Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Wyniki

Analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r., mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.)

Skuteczność

Punkt końcowy	EV+P	CTH	EV+P vs CTH
<u>Populacja ITT (N = 442 vs 444)</u>			
Zgon, n (%)	133 (30,1%)	226 (50,9%)	HR = 0,47 (95% CI: 0,38; 0,58), p < 0,001
Mediana OS (95% CI) [mies.]	31,5 (25,4; NE)	16,1 (13,9; 18,3)	
OS, % (95% CI)			
6 mies.	90,2% (87,0%; 92,6%)	81,9% (77,9%; 85,2%)	–
12 mies.	78,2% (73,9%; 81,9%)	61,4% (56,6%; 65,9%)	–
18 mies.	69,5% (64,4%; 74,1%)	44,7% (39,2%; 50,1%)	–
Progresja lub zgon, n (%)	223 (50,5%)	307 (69,1%)	HR = 0,45 (95% CI: 0,38; 0,54), p < 0,001
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)	
PFS, % (95% CI)			
6 mies.	72,8% (68,3%; 76,8%)	60,7% (55,7%; 65,4%)	–
12 mies.	50,7% (45,6%; 55,5%)	21,6% (17,2%; 26,2%)	–
18 mies.	43,9% (38,5%; 49,1%)	11,7% (8,0%; 16,1%)	–
<u>Populacja RES (N = 437 vs 441)</u>			
ORR [BICR], n (%) [95% CI]	296 (67,7%) [63,1%; 72,1%]	196 (44,4%) [39,7%; 49,2%]	p < 0,001
DCR [BICR], n (%)	378 (86,5%)	345 (78,2%)	–
CR	127 (29,1%)	55 (12,5%)	–
PR	169 (38,7%)	141 (32,0%)	–
StD	82 (18,8%)	149 (33,8%)	–
PD	38 (8,7%)	60 (13,6%)	–
NE	0	4 (0,9%)	–
Brak oceny	21 (4,8%)	32 (7,3%)	–
<u>Populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią (N = 296 vs 196)</u>			
Progresja lub zgon, n (%)	99 (33,4%)	119 (60,7%)	bd.
DoR [BICR], mediana (zakres) [mies.]	NO (20,2; NE)	7,0 (6,2; 10,2)	
DoR [BICR], % (95% CI)			
6 mies.	85,9% (81,3%; 89,4%)	60,6% (52,9%; 67,5%)	–
12 mies.	67,3% (61,1%; 72,7%)	35,2% (27,6%; 42,9%)	–
18 mies.	59,6% (52,6%; 66,0%)	19,3% (12,1%; 27,7%)	–
TTR [BICR], mediana (zakres) [mies.]	2,1 (1,3; 12,3)	2,1 (1,6; 8,3)	bd.
<u>Populacja oceny PROs – BPI-SF, pytania 3 i 7 (N = 374 vs 355)</u>			
Progresja dolegliwości bólowych, n (%)	162 (43,3%)	144 (40,6%)	

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024*, *Gupta 2024a*, *Gupta 2024b*, *Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*, *Van Der Heijden 2024*, *Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024*, *EPAR Keytruda 2024*, *Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Mediana TTPP (95% CI) [mies.]		14,2 (6,6; NE)	10,0 (5,9; NE)	HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,17), p = 0,48374
TTPP, % (95% CI)	6 mies.	55,7% (50,1%; 60,9%)	55,2% (49,2%; 60,9%)	–
	12 mies.	51,0% (45,2%; 56,5%)	46,9% (39,5%; 53,9%)	–
Populacja oceny PROs – BPI-SF, pytanie 3 (N = 368 vs 345)				
Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu, średnia (SD)		-0,61 (bd.)	-0,03 (bd.)	MD =-0,58 (95% CI:-1,05;-0,11), p = 0,015
Populacja oceny PROs – EORTC QLQ-C30 (N = 365 vs 350)				
Czas do potwierdzonego pogorszenia GHS/QoL, mediana (95% CI) [mies.]		5,9 (bd.)	3,2 (bd.)	HR = 0,98 (95% CI: 0,79; 1,2), p > 0,05
Zmiana wskaźnika GHS/QoL w 26 tygodniu, średnia (SE)		-0,59 (0,99)	-3,12 (1,01)	MD = 2,54 (95% CI: 0,41; 4,67), p = 0,0197
Zmiany w domo- nach funkcjonal- nych, średnia (SE)	Pełnienie ról społecznych	-5,36 (1,23)	-9,49 (1,26)	4,13 (95% CI: 1,47; 6,79); p = 0,0024
	Funkcjonowanie fizyczne	-2,63 (0,96)	-6,25 (0,99)	3,62 (95% CI: 1,54; 5,70); p = 0,0007
	Funkcjonowanie społeczne	-2,94 (1,22)	-5,52 (1,25)	2,57 (95% CI:-0,07; 5,22); p = 0,0561
	Funkcjonowanie poznawcze	-0,54 (0,95)	-2,69 (0,97)	2,15 (95% CI: 0,10; 4,20); p = 0,0400
	Funkcjonowanie emocjonalne	3,85 (0,97)	1,96 (0,98)	1,89 (95% CI:-0,19; 3,97); p = 0,0750

Bezpieczeństwo, populacja SAF

Punkt końcowy	EV+P (N = 440; PY = 385,56)		CTH (N = 433; PY = 147,82)	
	n (%)	n zdarzeń (n zdarzeń /PY)	n/N (%)	n zdarzeń (n zdarzeń /PY)
<u>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie badania (TEAEs)</u>				
Ogółem	439 (99,8%)	7442 (19,302)	427 (98,6%)	5034 (34,054)
W ≥3 stopniu nasilenia	321 (73,0%)	854 (2,215)	341 (78,8%)	1069 (7,232)
Ciężkie	220 (50,0%)	440 (1,141)	169 (39,0%)	328 (2,219)
Prowadzące do zgonu	19 (4,3%)	19 (0,049)	14 (3,2%)	14 (0,095)
Prowadzące do przerwania leczenia	175 (39,8%)	196 (0,508)	93 (21,5%)	98 (0,663)
Prowadzące do przerw w dawkowaniu	347 (78,9%)	785 (2,036)	279 (64,4%)	561 (3,795)

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024*, *Gupta 2024a*, *Gupta 2024b*, *Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*, *Van Der Heijden 2024*, *Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024*, *EPAR Keytruda 2024*, *Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Prowadzące do redukcji dawki		184 (41,8%)	224 (0,581)	177 (40,9%)	235 (1,590)
<u>Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs)</u>					
Ogółem		427 (97,0%)	4274 (11,085)	414 (95,6%)	3356 (22,703)
W ≥ 3 stopniu nasilenia		246 (55,9%)	491 (1,273)	301 (69,5%)	792 (5,358)
Ciężkie		122 (27,7%)	205 (0,532)	85 (19,6%)	139 (0,940)
Prowadzące do zgonu		4 (0,9%)	4 (0,010)	4 (0,9%)	4 (0,027)
Prowadzące do przerwania leczenia		154 (35,0%)	169 (0,438)	80 (18,5%)	84 (0,568)
Prowadzące do przerw w dawkowaniu		299 (68,0%)	538 (1,395)	229 (52,9%)	413 (3,795)
Prowadzące do redukcji dawki		179 (40,7%)	217 (0,563)	164 (37,9%)	215 (1,454)
Najczęstsze w grupie EV+P	Obwodowa neuropatia czuciowa	220 (50,0%)	bd.	43 (9,9%)	bd.
	Świąd	175 (39,8%)	bd.	21 (4,8%)	bd.
	Łysienie	146 (33,2%)	bd.	34 (7,9%)	bd.
Najczęstsze w grupie EV+P w ≥ 3 stopniu nasilenia	Wysypka plamisto-grudkowa	34 (7,7%)	bd.	0 (0,0%)	bd.
	Hiperglikemia	22 (5,0%)	bd.	0 (0,0%)	bd.
	Neutropenia	21 (4,8%)	bd.	130 (30,0%)	bd.

Analiza w okresie obserwacji wydłużonym o 12 miesięcy (data odcięcia: 08.08.2024 r.; mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.)

<u>Populacja ITT (N = 442 vs 444)</u>			
Zgon, n (%)	203 (45,9%)	297 (66,9%)	HR = 0,51 (95% CI: 0,43; 0,61), p < 0,00001
Mediana OS (95% CI) [mies.]	33,8 (26,1; 39,3)	15,9 (13,6; 18,3)	
OS, % (95% CI)	12 mies.	77,7%	61,1%
	24 mies.	60,1%	35,4%
Progresja lub zgon, n (%)	262 (59,3%)	317 (71,4%)	HR = 0,48 (0,41; 0,57), p < 0,00001
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	12,5 (10,4; 16,6)	6,3 (6,2; 6,5)	
PFS, % (95% CI)	12 mies.	51,4%	21,7%
	24 mies.	37,1%	12,6%

<u>Populacja RES (N = 437 vs 441)</u>			
ORR [BICR], n (%) [95% CI]	295 (67,5%) [62,9%; 71,9%]	195 (44,2%) [39,5%; 49,0%]	p < 0,0001
DCR [BICR], n (%)	378 (86,5%)	344 (78,0%)	–
BOR [BICR], n (%)	CR	133 (30,4%)	64 (14,5%)
	PR	162 (37,1%)	131 (29,7%)
	StD	83 (19,0%)	149 (33,8%)
	PD	bd.	bd.
	NE	bd.	bd.

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024*, *Gupta 2024a*, *Gupta 2024b*, *Kikuchi 2024*, *Powles 2024b*, *Van Der Heijden 2024*, *Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024*, *EPAR Keytruda 2024*, *Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

Brak oceny		bd.	bd.	–
<u>Populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią (N = 295 vs 195)</u>				
Progresja lub zgon, n (%)		137 (46,4%)	129 (66,2%)	bd.
DoR [BICR], mediana (zakres) [mies.]		23,3 (17,8; NE)	7,0 (6,2; 9,0)	
DoR [BICR], % (95% CI)	12 mies.	67,5%	35,1%	–
	24 mies.	49,4%	24,0%	–
<u>Bezpieczeństwo, populacja SAF</u>				
Punkt końcowy		EV+P (N = 440)	CTH (N = 433)	
		n (%)	n (%)	
<u>Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (TRAEs)</u>				
Ogółem		428 (97,3%)	bd.	
W ≥3 stopniu nasilenia		252 (57,3%)	301 (69,5%)	
Prowadzące do zgonu		5 (1,1%)	4 (0,9%)	
Najczęstsze w grupie EV+P	Obwodowa neuropatia czuciowa	220 (50,0%)	bd.	
	Świąd	175 (39,8%)	bd.	
	Łysienie	146 (33,2%)	bd.	
Najczęstsze w grupie EV+P w ≥3 stopniu nasilenia	Wysypka plamisto-grudkowa	34 (7,7%)	bd.	
	Obwodowa neuropatia czuciowa	18 (4,1%)	bd.	
	Biegunka	17 (3,9%)	bd.	
Uwagi				

- Ramy czasowe badania: pacjenci do badania byli włączani w okresie od 30.03.2020 r. do 05.10.2022 r. Analiza końcowa wyników badania została przeprowadzona przy dacie odcięcia danych 08.08.2023 r. Po dodatkowych 12 miesiącach, przy dacie odcięcia danych 08.08.2024 r., przeprowadzono kolejną analizę wyników (eksploracyjną). Zgodnie z danymi z rejestru *ClinicalTrials.gov* obserwacja pacjentów jest nadal prowadzona, a przewidywanym dniem zakończenia badania jest obecnie 30.11.2027 roku.
- Najważniejsze dane i wyniki uzyskane w badaniu EV-302 są dostępne w publikacji głównej – *Powles 2024a* (analiza z datą odcięcia 08.08.2023 r.). W załączeniu do publikacji głównej udostępniono protokół badania i plan analizy statystycznej. Dodatkowe pierwotne dane zidentyfikowano w doniesieniach konferencyjnych, prezentujących: dodatkowe analizy skuteczności i bezpieczeństwa EV+P w podgrupie pacjentów wyjściowo kwalifikujących się do leczenia cisplatyną (*Bedke 2024*) i w podgrupie pacjentów wyjściowo niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną (*Van Der Heijden 2024*), wyniki oceny punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (PROs) i jakości życia (QoL; *Gupta 2024a*, *Gupta 2024b*), wyniki eksploracyjnej analizy znaczenia potencjalnego biomarkera prognostycznego związanego z mechanizmem działania EV – ekspresji nektyny-4 (*Powles 2024b*), dodatkowe analizy w podgrupie obejmującej kraje azjatyckie (*Kikuchi 2024*) oraz wyniki dodatkowej analizy w obserwacji wydłużonej o kolejne 12 miesięcy, wraz z eksploracyjną analizą skuteczności i bezpieczeństwa w podgrupie chorych, u których uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie (*Powles 2025*); w Europejskich Publicznych Sprawozdaniach Oceniających dla produktów Padcev (*EPAR Padcev 2024*) i Keytruda (*EPAR Keytruda 2024*) – uzupełniające dane dotyczące metodyki, charakterystyki analizowanej populacji pacjentów, skuteczności i bezpieczeństwa; oraz w publikacji podsumowującej dane kliniczne stanowiące podstawę rejestracji schematu EV+P w USA, obejmującej dodatkowe analizy eksploracyjne wykonane przez FDA (*Brave 2024*). Ponadto z danych niepublikowanych, udostępnionych przez Zleceniodawcę analizy, zaczerpnięto [redacted] (CEA TR 2025).
- Pacjentów poddano randomizacji do dwóch grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją według następujących czynników: możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatyną (tak vs nie); ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥10] vs niska [CPS <10]);

EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856; publikacje: *Powles 2024a*; doniesienia konferencyjne: *Bedke 2024, Gupta 2024a, Gupta 2024b, Kikuchi 2024, Powles 2024b, Van Der Heijden 2024, Powles 2025*; dane z procedur rejestracyjnych: *EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024, Brave 2024*; dane niepublikowane: *CEA TR 2025*)

obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie). Randomizację przeprowadzono komputerowo (system IRT; ang. *Interactive Response Technology*).

- Główną analizę OS i PFS przeprowadzono w populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, a ORR, DCR – w populacji pacjentów, u których była możliwa ocena odpowiedzi (RES; ang. *Response Evaluable Set*); DoR – w populacji RES u pacjentów, u których wystąpiła CR lub PR. Oceny DoR dokonywano w populacji pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona CR lub PR. Populację oceny PROs stanowili pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu i odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie w dowolnym kwestionariuszu oceny PROs (dla poszczególnych punktów końcowych PROs/QoL liczba pacjentów była inna, w zależności od kwestionariusza i ocenianych itemów). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu (*Safety Analysis Set*). We wszystkich analizach z wyjątkiem oceny bezpieczeństwa w analizie danych stosowano regułę ITT; bezpieczeństwo oceniano w grupach zgodnych z ostatecznie otrzymanym leczeniem (*As Treated*). [REDACTED]
- W ocenie PROs odsetki pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze, w odniesieniu do pacjentów, którzy mogli to zrobić podczas danej wizyty (ang. *Compliance Rate*) różniły się pomiędzy porównywanymi ramionami badania: w grupie EV+P wskaźnik *compliance* przekraczał 70% do 29 tygodnia obserwacji, a w grupie CTH – tylko do 17 tygodnia obserwacji. Jak zaznaczają autorzy badania, uzyskany wskaźnik *compliance* był niższy od oczekiwanego, w szczególności w grupie CTH, co mogło wpłynąć na wyniki oceny PROs/QoL (*Gupta 2024a*).
- Szczegółowe informacje dotyczące obserwacji pacjentów w badaniu:
 - Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywano w badaniu TK z kontrastem (o ile nie było przeciwwskazań do podania kontrastu) co 9 tygodni (+/- 1 tydzień), od dnia randomizacji. U pacjentów, u których wykonanie badania TK z kontrastem nie było możliwe wykonywano inne badania obrazowe. Obrazowanie mózgowia wykonywano u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi przerzutami do OUN lub objawami/znakami przerzutów do OUN. Badania obrazowe kości wykonywano u pacjentów z wcześniej stwierdzonymi przerzutami kostnymi lub podejrzeniem przerzutów kostnych na podstawie wyników badań obrazowych lub objawów.
 - Wystąpienie obiektywnej odpowiedzi podlegało potwierdzeniu wg kryteriów RECIST v1.1, poprzez powtórzenie obrazowania po pierwszym udokumentowanym wystąpieniu odpowiedzi w dniu kolejnej zaplanowanej (zgodnie z protokołem) oceny odpowiedzi. Kolejne oceny odpowiedzi były dokonywane co 9 tygodni (+/- 1 tydzień) do 18 miesięcy od randomizacji, a następnie co 12 tygodni (+/- 1 tydzień). Obrazowanie guza było ponadto prowadzone, wraz z oceną BICR, w każdym przypadku podejrzenia progresji nowotworu.
 - Po przerwaniu leczenia przypisanego w badaniu podejmowano próbę kontaktu z każdym pacjentem poddanym randomizacji co 12 tygodni (+/- 1 tydzień), w celu uzyskania informacji o kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego i statusie przeżycia. Kontynuowana była także kwestionariuszowa ocena PROs (QLQ-C30, EQ-5D-5L, BPI-SF) i zużycia zasobów systemu opieki zdrowotnej. Ocenę statusu przeżycia prowadzono do zgonu pacjenta, zakończenia badania lub wycofania przez pacjenta zgody pacjenta na udział w badaniu (do pierwszego z wymienionych zdarzeń).
 - Po przerwaniu leczenia w badaniu pacjenci poddani randomizacji pozostawali w obserwacji (kontakt co 12 +/- 1 tydzień) w celu pozyskania informacji o kolejnych terapiach przeciwnowotworowych i oceny statusu przeżycia – do zgonu, zakończenia badania, utraty pacjenta z obserwacji lub wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu (do pierwszego z wymienionych zdarzeń).
 - W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu z przyczyn innych niż progresja choroby lub wycofanie zgody na udział w badaniu (w tym pacjentów, którzy rozpoczęli kolejną terapię przeciwnowotworową pomimo braku progresji w ocenie BICR) kontynuowano ocenę odpowiedzi na leczenie co 9 tygodni (+/- 1 tydzień) do 18 miesięcy od randomizacji, a następnie co 12 tygodni (+/- 1 tydzień), do dnia wystąpienia potwierdzonej radiologicznie progresji choroby wg kryteriów RECIST v1.1. w ocenie BICR, zgonu, wycofania zgody lub zakończenia badania (do pierwszego z wymienionych zdarzeń).
- W przypadku randomizacji do grupy CTH zmiana leczenia na EV+P (tj. *cross-over* z grupy CTH do grupy EV+P) nie była dozwolona.
- W niniejszej tabeli zamieszczono najważniejsze wyniki badania. Pełna analiza wyników w zakresie punktów końcowych spełniających przyjęte kryteria włączenia, z uwzględnieniem analiz w podgrupach i wyników oszacowań własnych (parametry EBM), została przedstawiona w rozdziale 5.
- W ekstrakcji danych liczbowych do analizy własnej pominięto wyniki dotyczące częstości występowania TRAEs w podgrupie azjatyckiej z doniesienia konferencyjnego *Kikuchi 2024*; uznano, że wobec braku analogicznych wyników dla pozostałych regionów świata, w tym Europy, dane są użyteczne w kontekście polskiej praktyki klinicznej.

14.9.2 Badania kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej

14.9.2.1 EV-103, kohorta DE/A

Tabela 107. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-103, kohorta DE/A.

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja <i>Hoimes 2023</i> , doniesienia konferencyjne <i>Friedlander 2021a</i> , <i>Friedlander 2021b</i> , <i>Gupta 2023</i> , <i>Rosenberg 2024a</i> , <i>Rosenberg 2024b</i> , dokumenty <i>EPAR Keytruda 2024</i> , <i>EPAR Padcev 2024</i> , protokół: <i>O'Donnell 2023a</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne, część wieloośrodkowego, wielokohortowego, otwartego badania klinicznego Ib/II fazy		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	II D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (18 ośrodków w USA)	Sponsor	<i>Astellas Pharma, Seagen Inc, Merck Sharp & Dohme LLC</i>
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 24,9 miesiąca¹, DCO 13.10.2020 (<i>Hoimes 2023</i>, <i>Friedlander 2021a</i>, <i>Friedlander 2021b</i>) 47 miesięcy, DCO 16.09.2022 (<i>Gupta 2023</i>) 62,1 miesiąca (zakres: 0,66-69,55, 95% CI: 59,37; 63,05), DCO 20.11.2023 (<i>Rosenberg 2024a</i>, <i>Rosenberg 2024b</i>)		
1 mediana okresu obserwacji pod kątem czasu trwania odpowiedzi na leczenie: 20,0 miesiąca.			
Oszacowanie wielkości próby	Wymaganą wielkość próby wyznaczano, wykorzystując metodę: <i>Simon's two-stage minimax design</i> . Jako hipotezę zerową przyjęto odsetek odpowiedzi na leczenie ≤35%, a jako hipotezę alternatywną – odsetek odpowiedzi na leczenie ≥55%. Oszacowano, że włączenie do kohorty A 39 pacjentów powinno zapewnić 80% moc statystyczną w testowaniu wymienionych hipotez (α=0,05, test jednostronny).		
Analiza statystyczna	Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” (DoR, PFS, OS) analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera, przy wyznaczaniu 95% przedziałów ufności wykorzystano uzupełniającą transformację logarytmiczną (log-log). ORR i DCR przedstawiano wraz z 95% przedziałami ufności, konstruowanymi przy wykorzystaniu metody Cloppera-Pearsona. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość enfortumabu wedotyny lub pembrolizumabu.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: Ocena bezpieczeństwa		
	Drugorzędowe punkty końcowe: - Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. <i>Disease Control Rate</i>) – odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią częściową lub całkowitą, lub z chorobą stabilną, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 - Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective Response Rate</i>) – odsetek pacjentów z potwierdzoną częściową lub całkowitą odpowiedzią na leczenie, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 - Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. <i>Duration of Response</i>) – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), która została następnie potwierdzona, do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>Progression-Free Survival</i>) – czas od rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej, obiektywnej progresji choroby (występującej podczas lub po zakończeniu leczenia, ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze - Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>Overall Survival</i>) – czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny		

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

- Ocena farmakokinetyki[#]

Dodatkowe punkty końcowe:

- Ocena wybranych biomarkerów[#]

punkt końcowy nieistotny klinicznie, na potrzeby analizy własnej nie ekstrahowano danych dla wymienionego punktu końcowego.

Interwencja

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P):

Enfortumab wedotyny: w fazie eskalacji z dawki rekomendowaną dawkę ustalono na 1,25 mg/kg (maksymalna dawka całkowita: 125 mg). Lek podawany jest w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu

Pembrolizumab: dawka 200 mg. Lek podawany jest w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu, w 30-minutowym wlewie dożylnym, około 30 minut po zakończeniu infuzji EV. Maksymalna liczba cykli: 35.

Uwagi dot. drogi podania i dawkowania EV (na podstawie protokołu):

- Przy braku występowania niepożądanych reakcji związanych z wlewem EV, tempo infuzji należy wyznaczyć, tak aby rozłożyć podawanie leku na okres około 30 minut.
- Nie wolno podawać EV we wstrzyknięciu ani w bolusie.
- Wymagany odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami EV to ≥ 7 dni.
- Dawkę EV dla danego pacjenta należy obliczyć na podstawie rzeczywistej masy ciała chorego. Przy zmianie masy ciała o $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowej lub wartości odnotowanej w poprzednim cyklu, wymagana dawka powinna zostać wyliczona ponownie. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg; w obliczeniach należy przyjąć masę ciała równą 100 kg.
- Należy prowadzić obserwację pacjenta w trakcie infuzji EV oraz przez ≥ 60 minut po jej zakończeniu, przez 3 pierwsze cykle. Postępowanie wspomagające, zgodne z praktyką kliniczną i lokalnymi standardami, powinno być stosowane przez cały czas trwania badania.
- Wskazane jest ścisłe monitorowanie miejsca wkłucia pod kątem występowania reakcji niepożądanych, takich jak: zaczerwienienie, obrzęk, dolegliwości bólowe i zakażenia.
- W przypadku wynaczynienia EV, stosowane leczenie skojarzone powinno zostać wstrzymane do czasu konsultacji lekarza i dyskusji z monitorem medycznym/sponsorem.

Czas leczenia (na podstawie protokołu):

Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora. Maksymalny dopuszczalny czas leczenia pembrolizumabem to 35 cykli.

Dopuszczano kontynuację leczenia, po wystąpieniu progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), pod warunkiem osiągnięcia korzyści klinicznej ze stosowanej terapii, definiowanej przez wszystkie następujące: poprawa w zakresie objawów klinicznych lub funkcjonowania pacjenta (ocena badacza), brak pogorszenia stanu sprawności (WHO lub ECOG) spowodowanego progresją, brak objawów klinicznych lub odchyłań w badaniach laboratoryjnych, jednoznacznie wskazujących na progresję, brak progresji choroby w lokalizacjach o krytycznym znaczeniu: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ucisk rdzenia kręgowego.

Modyfikacje dawkowania EV (na podstawie protokołu):

- W celu opanowania TRAEs dopuszczano modyfikacje dawkowania EV, zgodnie z zasadami określonymi w protokole badania
- Dopuszczano następujące modyfikacje dawki EV: 1 poziom redukcji: 1,25 mg/kg $\rightarrow$ 1 mg/kg; 2 poziom: 1 mg/kg $\rightarrow$ 0,75 mg/kg
- Dawka EV może zostać zredukowana o 1 lub 2 poziomy, w zależności od ciężkości oraz rodzaju występującej toksyczności
- Po redukcji dawki, dopuszcza się ponowne zwiększenie dawki o 1 poziom, przy braku konieczności całkowitego zakończenia stosowania leku oraz pod warunkiem wycofania się zdarzeń niepożądanych do stanu wyjściowego lub do ≤ 1 stopnia. Przy ponownym wystąpieniu objawów toksycznych, kolejne zwiększenie dawki i powrót do poprzednio

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja Hoimes 2023, doniesienia konferencyjne Friedlander 2021a, Friedlander 2021b, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024, protokół: O'Donnell 2023a)

stosowanej dawki nie jest dozwolone. Zwiększenie dawki jest niemożliwe także przy utrzymywaniu się schorzeń rogowki ≥ 2 stopnia

- Dopuszcza się modyfikacje dawkowania w przypadku występowania, m.in. toksyczności hematologicznej czy reakcji skórnych (szczegółowe zasady postępowania zostały przedstawione w protokole badania)
- Dopuszczalna jest redukcja dawki leku lub czasowe przerwanie leczenia w razie występowania pozostałych toksyczności związanych z leczeniem EV, jeśli jest to uznane za zasadne przez badacza i monitora medycznego
- Jeśli czasowe przerwanie terapii EV zostało uznane za zasadne, należy wstrzymać także stosowanie pembrolizumabu w 1 dniu danego cyklu. Przerwa w leczeniu może trwać maksymalnie do 3 tygodni (czas trwania 1 cyklu/)
- Przerwa w leczeniu może zostać wydłużona (ponad 3 tygodnie), po uzyskaniu zgody monitora medycznego, u pacjentów bez wcześniejszej redukcji dawki, którzy odpowiadają na stosowane leczenie, a występujące objawy nie są związane z koniecznością trwałego zakończenia leczenia
- Podczas przerwy w leczeniu pacjenci nie mogą otrzymywać innych leków ocenianych w badaniach, radioterapii (dozwolona była radioterapia paliatywna nakierowana na objawowe, niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe) ani ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego
- Jeśli toksyczność wymagająca przerwania leczenia, wystąpi po 1 dniu danego cyklu i nie ustąpi do dnia 8, kolejna dawka EV powinna zostać pominięta (nie należy jej opóźniać)
- Po ustąpieniu toksyczności, która spowodowała konieczność redukcji dawki leku, możliwe jest ponowne włączenie EV w oryginalnie stosowanej dawki, jeśli takie postępowanie zostało dopuszczone przez badacza i monitora medycznego
- Dopuszczalne jest czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych. Leczenie należy włączyć ponownie w ciągu 3 tygodni, jeśli nie zostało ustalone inaczej z monitorem medycznym
- U pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiła wysypka lub inna reakcja skórna, uznana przez badacza za zdarzenie związane z leczeniem, wstępne postępowanie (np. czasowe wstrzymanie terapii lub zakończenie leczenia) powinno uwzględniać oba stosowane leki, należy zastosować jak najbardziej konserwatywne podejście odnośnie modyfikacji dawkowania, zgodne z rekomendacjami. Po dyskusji ze sponsorem, można rozważyć kontynuowanie stosowania EV, w następującym przypadku: występowanie reakcji skórnej 2 stopnia, utrzymywanie stanu stabilnego za pomocą postępowania wspomagającego, występujące objawy nie ograniczają codziennych aktywności. W razie występowania reakcji skórnej ≥ 3 stopnia nie należy stosować enfortumabu wedotyny ani pembrolizumabu.
- U pacjentów, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, której przypisano związek wyłącznie ze stosowaniem pembrolizumabu, dopuszcza się zakończenie leczenia pembrolizumabem i kontynuację stosowania EV w monoterapii do czasu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora
- U pacjentów, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, której przypisano związek wyłącznie ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, dopuszcza się zakończenie leczenia EV i kontynuację stosowania pembrolizumabu w monoterapii (maksymalnie 35 cykli) do czasu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora
- W razie podwyższenia parametrów wątrobowych, przy braku wytłumaczenia takiego stanu (np. wirusowe zapalenie wątroby, inna choroba współistniejąca wątroby, ekspozycja na leki uszkodzające wątrobę), należy rozważyć zakończenie leczenia (ocena badacza).

Modyfikacje dawkowania pembrolizumabu (na podstawie protokołu):

- Dopuszcza się modyfikacje dawkowania pembrolizumabu w razie występowania związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym czy reakcji związanych z wlewem (szczegółowe zasady postępowania zostały przedstawione w protokole badania)
- Jeśli czasowe przerwanie terapii pembrolizumabem zostało uznane za zasadne, należy wstrzymać także stosowanie EV w 1 dniu danego cyklu. Przerwa w leczeniu może trwać maksymalnie do 3 tygodni (czas trwania 1 cyklu/)
- Dopuszczalne jest czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych. Leczenie należy włączyć ponownie w ciągu 3 tygodni, jeśli nie zostało ustalone inaczej z monitorem medycznym

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

Leczenie towarzyszące (na podstawie protokołu):

Informacje dot. leczenia towarzyszącego zbierano od dnia 1, następnie przez cały okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa (tj. do wizyty końcowej lub do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, którekolwiek jest późniejsze)

Leczenie wymagane: brak

Leczenie dozwolone:

- Radioterapia paliatywna nakierowana na niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe
- Leczenie przeciwwymiotne
- Insulina stosowana w ramach standardowej praktyki klinicznej
- Premedykacja stosowana przed wlewem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja niepożądana związana z wcześniejszym wlewem. Niedozwolona jest profilaktyczna premedykacja, stosowana przed rozpoczęciem terapii (1 dzień 1 cyklu) w celu zapobiegania reakcji związanych z wlewem. W ramach premedykacji można zastosować: leczenie przeciwbólowe (np. acetyaminofen), antyhistaminowe (np. chlorowodorek difenhydraminy) i kortykosteroidy, podawane 30-60 minut przed infuzją EV, zgodnie z lokalnymi standardami praktyki klinicznej.
- Leczenie stosowane w celu opanowania objawów niepożądanych, związanych ze stosowaniem EV (np. hematopoetyczne czynniki wzrostu, przetoczenia składników krwi) oraz pembrolizumabu (np. kortykosteroidy lub inne leki przeciwzapalne)
- Pacjenci stosujący silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory P-gp równocześnie z enfortumabem wedotyny (EV) powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych reakcji niepożądanych
- Profilaktyczne szczepienia, z wyjątkiem żywych, atenuowanych szczepionek podawanych w trakcie badania
- Po uzyskaniu zgody monitora medycznego, dopuszcza się przewlekłe stosowanie prednizonu w dawce ≤ 10 mg dziennie (lub równoważnik) w celu opanowania chorób współistniejących. Dopuszcza się ograniczone czasowe stosowanie prednizonu w wyższej dawce (lub równoważnika), w leczeniu ostrych schorzeń, pojawiających się podczas trwania badania, w zależności od wskazań klinicznych, po dyskusji z monitorem medycznym. Przewlekłe stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów jest dozwolone, pod warunkiem braku aktywnej choroby autoimmunologicznej.

Leczenie niedozwolone

- Przeciwnowotworowa chemioterapia ogólnoustrojowa lub leczenie biologiczne
- Immunoterapia, inna niż dozwolona zgodnie z protokołem
- Chemioterapia, inna niż dozwolona zgodnie z protokołem
- Leczenie oceniane w badaniach inne niż pembrolizumab i enfortumab wedotyny
- Radioterapia (wyjątek: dopuszczalna jest radioterapia paliatywna nakierowana na objawowe, niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe)
- Żywe, atenuowane szczepionki: w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku oraz przez cały czas trwania badania
- Pioglitazon

Pacjenci wymagający zastosowania jednego z wymienionych powyżej leków, powinni zostać wyłączeni z badania.

Dozwolone jest dowolne leczenie, które w ocenie badacza powinno zostać zastosowane dla dobra pacjenta, zgodnie z lokalnymi standardami opieki klinicznej.

Zużycie leku

Dane dla DCO 13.10.2020 (*Hoimes 2023*):

- mediana liczby otrzymanych cykli: 9 cykli (zakres: 1-34)

Dane dla DCO 16.09.2022 (*Gupta 2023*):

- mediana liczby otrzymanych cykli: 9 cykli

Dane dla DCO 20.11.2023 (*Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*):

- mediana liczby otrzymanych cykli: 9 cykli EV+P, 8 cykli EV i 8 cykli pembrolizumabu
- mediana czasu leczenia EV+P: 7,0 mies. (zakres: 0,7-32,9), dla EV: 6,4 mies. (zakres: 0,7-32,9), dla pembrolizumabu: 6,5 mies. (zakres: 0,7-28,1)

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja Hoimes 2023, doniesienia konferencyjne Friedlander 2021a, Friedlander 2021b, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024, protokół: O'Donnell 2023a)

Kolejne terapie przeciwnowotworowe

Dane dla DCO 16.09.2022 (Gupta 2023):

- Kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 60% pacjentów, w tym leczenie systemowe (48,9%), operację (8,9%) lub radioterapię paliatywną (8,9%)
- Najczęściej stosowane terapie drugiej linii to: pembrolizumab (17,8%), terapia oparta na karboplatynie (11,1%) oraz enfortumab wedotyny (6,7%)

Dane dla DCO 20.11.2023 (Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b):

- Po zakończeniu leczenia, kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 27 (60,0%) pacjentów, w tym:
 - leczenie systemowe (n=22, 48,9%),
 - radioterapia paliatywna (n=4, 8,9%),
 - leczenie chirurgiczne (n=4, 8,9%, w tym radykalna cystektomia [n=1], nefroureterektomia [n=1], kraniotomia [n=1], TURBT [n=1]),
 - inne (n=1, 2,2%, gemcytabina podawana dpoęcherzowo)
- Jako pierwszą kolejną linię leczenia systemowego pacjenci otrzymali następujące:
 - pembrolizumab (n=8, 17,8%, przyczyny zakończenia leczenia: AEs [n=4], progresja kliniczna lub radiologiczna, w ocenie badacza [n=3], decyzja pacjenta [n=1]; liczba otrzymanych cykli leczenia, zakres: 7-21),
 - terapia oparta na karboplatynie (n=5, 11,1%),
 - inne (n=4, 8,8%, w tym terapia oparta na cisplatynie [n=1], gemcytabina [n=1], erdafitynib [n=1] i inne [n=1]),
 - enfortumab wedotyny (n=3, 6,7%, przyczyny zakończenia leczenia: progresja radiologiczna w ocenie badacza [n=2], decyzja pacjenta [n=1], liczba otrzymanych cykli leczenia: zakres: 13-36)
 - sacituzumab govitecan (n=2, 4,4%)

Populacja	
Kryteria włączenia (na podstawie protokołu)	▪ Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Kwalifikowano pacjentów z nowotworem o zróżnicowaniu płaskonabłonkowym lub z mieszaną budową komórkową. Nie dopuszczano osób z chorobą miejscowo zaawansowaną, kwalifikującą się do leczenia radykalnego. ▪ Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych¹ ▪ Kryteria kwalifikacji do kohorty eskalacji dawki: – Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii opartej na cisplatynie stosowanej w ramach pierwszej linii leczenia (w ocenie badacza), którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej, lub pacjenci, u których wystąpiła progresja choroby podczas lub po zakończeniu leczenia ≥ 1 schematem zawierającym platynę (np. GC, MVAC, CarboGem) ▪ Kryteria kwalifikacji do kohorty A: – Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii opartej na cisplatynie (w momencie włączenia do badania) z powodu ≥ 1 z następujących: stan sprawności wg ECOG równy 2, CrCl (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch lub dysfunkcja słuchu, wiek i/lub nadwrażliwość na cisplatynę – Pacjenci nie mogli otrzymać wcześniejszego leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej – Brak adjuwantowej/neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy. ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Choroba mierzalna, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. – W przypadku zmian zlokalizowanych w obszarze wcześniej napromienianym, do uznania zmiany za mierzalną wymagano udokumentowania progresji. ▪ Stan sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2 – Pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG równym 2 muszą dodatkowo spełniać następujące kryteria: Hb ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA ▪ Spodziewana długość życia ≥ 3 miesiące (wg badacza)

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

- Adekwatna czynność narządów, zgodnie z poniższymi kryteriami (wymagano pobrania próbek w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia):
 - Kryteria hematologiczne: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$; PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; Hb $\geq 9,0\text{ g/dl}$ lub $\geq 5,6\text{ mmol/l}$ (bez wspomagania EPO i bez transfuzji w ciągu ostatnich 2 tygodni)
 - Kryteria dot. nerek: $\geq 30\text{ ml/min}$ dla uczestników ze stężeniem kreatyniny $>1,5 \times \text{GGN}$ i/lub stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
 - Kryteria dot. wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ – dla pacjentów z bilirubiną całkowitą $>1,5 \times \text{GGN}$; $\leq 3 \times \text{GGN}$ dla pacjentów z zespołem Gilberta; AST i ALT $\leq 3 \times \text{GGN}$.
 - Kryteria dot. układu krzepnięcia: INR/PT i aPTT/PTT $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (z wyjątkiem pacjentów stosujących antykoagulanty, dla których wymagano jest utrzymywanie wartości PT lub aPTT w zakresie terapeutycznym wymaganym dla stosowanego leku).
 - Pacjentki o potencjale rozrodczym. Wymagano spełnienia następujących warunków:
 - Zgoda, aby nie zachodzić w ciążę w trakcie badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku
 - Negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy krwi) w ciągu 3 dni przed podaniem pierwszej dawki leku
 - Dla pacjentek aktywnych seksualnie: stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$) od momentu skринingu, przez cały okres badania oraz przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku
 - Zgoda na powstrzymanie się, od karmienia piersią i oddawania komórek jajowych podczas badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku.
 - Pacjenci płci męskiej, zdolni do poczęcia. Wymagano spełnienia następujących warunków:
 - Powstrzymanie się od oddawania nasienia od momentu skринingu, przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku
 - Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji, ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$, przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku
 - Jeśli partnerka uczestnika badania jest w ciąży lub karmi piersią, pacjent musi stosować środki zapobiegające wtórnemu kontaktowi z nasieniem przez cały okres ciąży lub karmienia piersią oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii.
 - Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu
-
- Wcześniejsze leczenie inhibitorem punktu kontrolnego. Inhibitor punktu kontrolnego jest definiowany jako inhibitor PD-1, inhibitor PD-L1 lub inhibitor PD-L2 (co obejmuje m.in. atezolizumab, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab czy avelumab)²
 - Wcześniejsza terapia lekiem skierowanym na receptory komórek T. Obejmuje to m.in. agonistów CD137, inhibitory CTLA-4 czy agonistów OX-40²
 - Obecna neuropatia czuciowa lub ruchowa ≥ 2 stopnia
 - Aktywne przerzuty do OUN
 - Dopuszczano udział w badaniu pacjentów z leczonymi przerzutami do OUN, przy spełnieniu następujących warunków: przerzuty do OUN pozostają klinicznie stabilne przez ≥ 6 tygodni przed skринingiem, a badania obrazowe nie wykazują nowych ani powiększonych zmian, jeśli pacjent wymaga leczenia sterydami, dawka jest stabilna i wynosi $<10\text{ mg/dobę}$ prednizonu lub równoważnik, przez ≥ 2 tygodnie, brak choroby opon mózgowych
 - Utrzymująca się klinicznie istotna toksyczność ≥ 2 stopnia, związana z wcześniejszym leczeniem (w tym radioterapią lub leczeniem operacyjnym)
 - Stan wymagający stosowania wysokich dawek steroidów ($>10\text{ mg/dobę}$ prednizonu lub równoważnik) lub innych leków immunosupresyjnych. Dozwolone jest stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych, jeśli pacjent nie ma aktywnej choroby autoimmunologicznej.
 - Wcześniejsze leczenie enfortumabem wedotyny lub innymi koniugatami przeciwciała-lek opartym na MMAE, w terapii raka urotelialnego
 - Inny nowotwór inwazyjny w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki leku lub jakiegokolwiek do wody na obecność choroby resztkowej po poprzednio zdiagnozowanym nowotworze.
 - Dopuszczano pacjentów z nieczerniakowym nowotworem złośliwym skóry lub rakiem *in situ* (po całkowitej resekcji)
 - Dopuszczano pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w historii (T2NXMX lub niższy z wynikiem w skali Gleasona ≤ 7) leczonego radykalnie, z intencją wyleczenia, ≥ 1 rok przed

**Kryteria
wykluczenia
(na podstawie proto-
kołu)**

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja Hoimes 2023, doniesienia konferencyjne Friedlander 2021a, Friedlander 2021b, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024, protokół: O'Donnell 2023a)

- włączeniem do badania (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), przy spełnieniu następujących warunków: u pacjentów po radykalnej prostatektomii, w momencie skринingu PSA jest niewykrywalny od ponad 1 roku, u pacjentów po radioterapii, czas podwojenia PSA wynosi >1 rok (na podstawie co najmniej 3 pomiarów wykonanych w odstępach >1 miesiąca) i całkowite stężenie PSA nie spełnia kryteriów wznowy biochemicznej Phoenix (np. <2,0 ng/ml powyżej wartości minimalnej).
- Dopuszczano również pacjentów z rakiem prostaty niskiego ryzyka (wynik w skali Gleasona ≤6), objętych aktywnym nadzorem, z czasem podwojenia PSA >1 roku (na podstawie co najmniej 3 pomiarów wykonanych w odstępach >1 miesiąca).
- Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w leczeniu aktywnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego lub grzybiczego), w momencie zaplanowanej pierwszej dawki EV. Rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa jest dozwolona.
- Dodatni wyniki testu na obecność HBsAg i/lub przeciwciała anti-HBc. Pacjenci z ujemnym wynikiem badania PCR mogą być włączeni do badania, pod warunkiem stosowania uniwersalnej profilaktyki lub strategii wyprzedzającej, zgodnie z wytycznymi regionalnymi lub krajowymi.
- Aktywne zakażenie HCV lub HIV. Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z wyleczonym wirusowym zakażeniem wątroby typu C, z udokumentowaną odpowiedzią wirusologiczną utrzymującą przez 12 tygodni. Wykonanie testów na obecność HIV nie jest wymagane, chyba że jest to nakazane przez lokalne organy
- Aktywna gruźlica.
- Incydenty naczyniowo-mózgowe, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy kardiologiczne klasy III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku (EV)
- Radioterapia lub poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką leku
 - Wymagano ustąpienia toksyczności i/lub powikłań związanych z zastosowanym leczeniem
- Chemioterapia, leczenie biologiczne lub stosowanie leku ocenianego w badaniu³ zakończone ≤4 tygodnie przed pierwszą dawką leku
- Znana poważna nadwrażliwość (≥3 stopnia) na enfortumab wedotyny lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu leku (w tym: histydyna, dihydrat trehalozy, polisorbata 20). Znana poważna nadwrażliwość (≥3 stopnia) na pembrolizumab lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu leku.
- Aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenia rogówki.
 - Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki Fuchsa, jeśli w ocenie badacza schorzenie jest odpowiednio leczone
- Choroby autoimmunologiczne w historii⁴
 - Dopuszczano pacjentów z bielactwem lub rezydualną niedoczynnością tarczycy stosujących hormonalną terapię zastępczą, w stabilnych dawkach,
 - Dopuszczano pacjentów z cukrzycą typu 1, stosujących insulinę w stabilnej dawce
- W historii: idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane lekami, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w badaniu TK klatki piersiowej
- Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządu litego
- Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku
- Inne schorzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na zdolność pacjenta do udziału w badaniu (otrzymanie leczenia, tolerancja terapii, obserwacja). Znane schorzenie psychiatryczne lub zaburzenie związane z nadużywaniem substancji, zakłócające współpracę i przestrzeganie określonych wymagań badania.
- Nieuregulowana cukrzyca, zdefiniowana jako HbA1c ≥8% lub HbA1c od 7 do <8% z współwystępowaniem objawów (np. wielomocz, wzmożone pragnienie), których nie można wytłumaczyć w inny sposób.

1 dotyczy kohorty A, a także: kohorty eskalacji dawki i kohort B, G, K

2 nie dotyczy kohorty F;

3 dotyczy leków niewymienionych w innych kryteriach wykluczenia;

4 dotyczy wszystkich kohort z wyjątkiem kohorty K.

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Lokalizacja przerzutów ¹ , n (%)	Status ekspresji PD-L1, n (%)
kohorta DE/A, EV+P, N=45	69,0 (51-90)	36 (80,0%)	0: 15 (33,3%) 1: 22 (48,9%) 2: 8 (17,8%)	Pęcherz moczowy/inne: 30 (66,7%) Górne drogi moczowe: 15 (33,3%)	Narządy wewnętrzne: 38 (84,4%) Wątroba: 14 (31,1%) Tylko węzły chłonne: 7 (15,6%)	CPS ≥10: 14 (31,1%) CPS <10: 18 (40,0%) Brak danych: 13 (28,9%)

1 pacjent mógł mieć przerzuty w ≥1 lokalizacji.

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (brak grupy kontrolnej).

Przeptyw chorych	Ocena pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji	Wykluczenie	Przydzielenie do interwencji	Otrzymanie leczenia	Zakończenie udziału w badaniu [^]				Analiza skuteczności i bezpieczeństwa
					Utrata z obserwacji	Decyzja pacjenta	Zgon	Ogółem	
kohorta DE, pacjenci włączeni w fazie eskalacji dawki	13	8 ¹	5 (100%)	5 (100%)	-	-	-	-	-
kohorta A, pacjenci włączeni w fazie rozszerzenia dawki	51	11 ²	40 (100%)	40 (100%)	-	-	-	-	-
kohorta DE/A – ogółem	64	19	45 (100%)	45 (100%)	1 (2,2%)	3 (6,7%)	20 (44,5%)	24 (53,3%)	45 (100%)

DCO 13.10. 2020 (*Hoimes 2023*):

- 21 (46,7%) pacjentów kontynuowało udział w badaniu
- 7 (15,6%) pacjentów dalej otrzymywało leczenie
- 14 (31,1%) uczestniczyło w długotrwałej obserwacji

kohorta DE/A – ogółem DCO 16.09.2022 (*Gupta 2023*):

- Wszyscy pacjenci zakończyli leczenie
- 18 chorych kontynuowało udział w badaniu

DCO 20.11.2023 (*Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*):

- Wszyscy pacjenci zakończyli leczenie³
- 15 chorych (33%) kontynuowało udział w badaniu⁴

[^] opisane przez autorów publikacji *Hoimes 2023* jako „discontinued intervention”, biorąc pod uwagę pozostałe informacje przedstawione przez autorów wymienionej publikacji oraz dane dostępne w innych źródłach, należy uznać, że oznacza to zakończenie udziału w badaniu;

1 w tym 3 pacjentów wykluczono z powodu otrzymania dawki innej niż rekomendowana (EV w dawce 1,0 mg/kg w dniach 1 i 8 + pembrolizumab w dawce 200 mg w dniu 1), 2 pacjentów wykluczono z powodu otrzymania leczenia w drugiej linii, 3 pacjentów wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia;

2 w tym 9 pacjentów wykluczono z powodu niespełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia, 1 pacjenta wykluczono z powodu wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu, 1 pacjenta wykluczono z powodu decyzji badacza;

3 pacjenci zakończyli leczenie z powodu: progresji choroby, w ocenie badacza (n=19, 42,2%), AEs (n=15, 33,3%), decyzji pacjenta (n=9, 20,0%; w tym: 2 chorych nie chciało już otrzymywać leczenia i/lub wybrało hospicjum, 2 chorych nie miało dowodów na obecność choroby, 2 chorych przeżyło operację raka urotelialnego – radykalną cystektomię lub nefroureterektomię, 1 chory chciał otrzymywać leczenie standardowe, bez ograniczeń wynikających z protokołu badania, 1 chory doświadczał licznych działań niepożądanych, 1 chory wycofał zgodę), decyzji lekarza (n=1, 2,2%, pacjent z utrzymującą się odpowiedzią częściową, bez leczenia przez >1 rok) lub innych przyczyn (n=1, 2,2%, pacjent ukończył 35 cykli leczenia pembrolizumabem i zakończył wcześniej stosowanie EV z powodu neuropatii obwodowej 2 stopnia);

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

4 udział w badaniu zakończyło 30 pacjentów, z powodu: zgonu (n=24, 53,3%), wycofania zgody przez pacjenta (n=5, 11,1%) lub utraty z obserwacji (n=1, 2,2%).

Wyniki

Analiza skuteczności

Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies., DCO 13.10.2020 (*Hoimes 2023*, *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*)

Analiza skuteczności – populacja leczona EV+P (*Hoimes 2023*)

Punkt końcowy		Kohorta DE/A, EV+P, N=45
DCR, ocena badacza, %		93,3%
ORR, ocena badacza, n (%) [95% CI]		33 ¹ (73,3%) [58,1%; 85,4%]
Najlepsza odpowiedź, n (%)	CR	7 (15,6%)
	PR	26 (57,8%)
TTR, mediana [mies.]		2,1 (zakres: 1,4-4,2 [^])
DoR, ocena badacza	mediana (95% CI) [mies.]	25,6 ² (8,28; NE) [N=33]
	I. zdarzeń	14 ³
PFS	mediana (95% CI) [mies.]	12,3 (7,98; NE)
	I. zdarzeń	23
OS	mediana (95% CI) [mies.]	26,1 ⁴ (15,74; NE)
	I. zdarzeń	20

[^] źródło danych: *Friedlander 2021a*.

¹ 29/33 odpowiedzi (87,9%) zaobserwowano już na pierwszej zaplanowanej wizycie (9. tydzień +/- 1 tydzień);

² mediana okresu obserwacji: 20,0 mies.

³ zdarzenie: odpowiedź bez progresji lub zgonu; całkowita liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie: n=33;

⁴ mediana okresu obserwacji: 24,9 mies.

Analiza skuteczności, dodatkowe dane – populacja leczona EV+P (*Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*)

Punkt końcowy		Kohorta DE/A, EV+P, N=45
redukcja zmian nowotworowych, n/N (%)		40*/43 (93%)
DoR	12-mies. DoR, % (95% CI)	63,6% (43,9%; 77,9%) ¹ [N=33]
	24-mies. DoR, % (95% CI)	50,3% (27,4%; 69,4%) ¹ [N=33]
PFS	12-mies. PFS, % (95% CI)	52,1% (35,5%; 66,2%)
	24-mies. PFS, % (95% CI)	45,5% (29,1%; 60,6%)
OS	12-mies. os, % (95% CI)	83,5% (68,5%; 91,8%)
	24-mies. oS, % (95% CI)	56,3% (39,8%; 69,9%)

¹ w analizie uwzględniono 33 pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w tym 12 chorych (36,4%) z trwającą odpowiedzią; 15 chorych (45,5%), u których wystąpił zgon (14 pacjentów zmarło po wystąpieniu progresji choroby, jeden pacjent zmarł po ucięciu obserwacji) oraz 6 chorych (18,2%), których obserwację ucięto ze względu na rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (u 2 pacjentów odnotowano CR po przebiegu operacji, z założeniem radykalnym).

Analiza w podgrupach (*Hoimes 2023*)

Podgrupa	Kohorta DE/A, EV+P n/N, % (95% CI)
ORR, ocena badacza	

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

Wiek	<65 lat	9/12, 75% (42,8%, 94,5%)
	≥65 lat	24/33, 73% (54,5%, 86,7%)
Płeć	Kobiety	6/9, 67% (29,9%, 92,5%)
	Mężczyźni	27/36, 75% (57,8%; 87,9%)
Stan sprawności wg ECOG	0	13/15, 87% (59,5%, 98,3%)
	1-2	20/30, 67% (47,2%, 82,7%)
Lokalizacja przerzutów	Tylko węzły chłonne	6/7, 86% (42,1%, 99,6%)
	Narządy wewnętrzne	27/38, 71% (54,1%, 84,6%)
Obecność przerzutów w wątrobie	Tak	8/14, 57,1% (28,9%, 82,3%)
	Nie	25/31, 81% (62,5%, 92,5%)
Ekspresja PD-L1	CPS <10	11/18, 61,1% (35,7%, 82,7%)
	CPS ≥10	11/14, 78,6% (49,2%, 95,3%)
	Niemożliwe do oceny	11*/13, 84,6% (54,6%; 98,1%)
Pierwotna lokalizacja guza	Górne drogi moczowe	11/15, 73,3% (44,9%, 92,2%)
	Dolne drogi moczowe	22/30, 73% (54,1%, 87,7%)

Mediana okresu obserwacji: 47 mies., DCO 16.09.2022 (*Gupta 2023*)

Analiza skuteczności – populacja leczona EV+P (*Gupta 2023*)

Punkt końcowy		Kohorta DE/A, EV+P, N=45
ORR, ocena BICR, % (95% CI)		73,3% (58,1%, 85,4%),
DCR, ocena BICR, % (95% CI)		84,4% (70,5%, 93,5%)
Najlepsza odpowiedź, %	CR	15,6%
DoR	mediana (95% CI) [mies.]	22,1 (8,38; NE) [N=33]
	12-mies. DoR, % (95% CI)	63,9% (44,19%, 78,17%) [N=33]
PFS	mediana (95% CI) [mies.]	12,7 (6,11; NE)
	12-mies. PFS, % (95% CI)	55,0% (38,84%; 68,58%)
OS	mediana (95% CI) [mies.]	26,1 (15,51; NE)
	12-mies. OS, % (95% CI)	83,4% (68,25%; 91,72%)

Mediana okresu obserwacji: 62,1 mies. (zakres: 0,66-69,55), DCO 20.11.2023 (*Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*)

Analiza skuteczności – populacja leczona EV+P (*Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*)

Punkt końcowy		Kohorta DE/A, EV+P, N=45
ORR, ocena BICR, % (95% CI)		73,3% (58,1%, 85,4%),
Najlepsza odpowiedź	CR	15,6%
	PR	57,8%
DCR, ocena BICR, % (95% CI)		84,4% (70,5%, 93,5%)
DoR, ocena BICR	mediana (95% CI) [mies.]	22,1 (8,38; NE) [N=33]

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

PFS, ocena BICR	I. zdarzeń	15
	12-mies. DoR, % (95% CI)	63,9% (44,19%; 78,17%) [N=33]
	24-mies. DoR, % (95% CI)	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]
	36-mies. DoR, % (95% CI)	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]
	48-mies. DoR, % (95% CI)	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]
	60-mies. DoR, % (95% CI)	47,0% (27,57%; 64,31%) [N=33]
	mediana (95% CI) [mies.]	12,7 (6,11; NE)
	I. zdarzeń	25
	12-mies. PFS, % (95% CI)	55,0% (38,84%; 68,58%)
	24-mies. PFS, % (95% CI)	41,1% (25,69%; 55,88%)
	36-mies. PFS, % (95% CI)	38,2% (23,10%; 53,08%)
	48-mies. PFS, % (95% CI)	38,2% (23,10%; 53,08%)
	60-mies. PFS, % (95% CI)	38,2% (23,10%; 53,08%)
OS	mediana (95% CI) [mies.]	26,1 (15,5; NE)
	I. zdarzeń	25
	12-mies. OS, % (95% CI)	83,4% (68,25%; 91,72%)
	24-mies. OS, % (95% CI)	56,4% (40,03%; 69,91%)
	36-mies. OS, % (95% CI)	49,1% (33,16%; 63,15%)
	48-mies. OS, % (95% CI)	44,1% (28,76%; 58,48%)
	60-mies. OS, % (95% CI)	41,5% (26,45%; 55,99%)

Analiza bezpieczeństwa

Mediana okresu obserwacji: 24,9 mies., DCO 13.10.2020 (*Hoimes 2023*)

Ogólne kategorie AEs (*Hoimes 2023*)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P, N=45
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAE	7 (15,6%)
TRAE prowadzące do redukcji dawki	14 (31,1%) ¹
TRAE prowadzące do zakończenia leczenia	11 (24,4%) ²
TRAE prowadzące do zgonu	1 (2,2%) ³

1 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa (n=6, 13,3%);

2 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa (n=4, 8,9%). Żaden pacjent nie zakończył leczenia z powodu reakcji skórnej lub hiperglikemii.

3 zespół niewydolności wielonarządowej.

Na częstsze TRAEs (*Hoimes 2023*)

TRAEs ¹	Kohorta DE/A, EV+P, N=45	
	bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia
Obwodowa neuropatia czuciowa	25 (55,6%)	2 (4,4%)

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja Hoimes 2023, doniesienia konferencyjne Friedlander 2021a, Friedlander 2021b, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024, protokół: O'Donnell 2023a)

Zmęczenie	23 (51,1%)	5 (11,1%)
Alopecja	22 (48,9%)	—
Biegunka	21 (46,7%)	2 (4,4%)
Zmniejszony apetyt	18 (40,0%)	1 (2,2%)
Wysypka plamisto-grudkowa	16 (35,6%)	5 (11,1%)
Dysgeuzja	15 (33,3%)	—
Świąd	15 (33,3%)	1 (2,2%)
Nudności	13 (28,9%)	—
Spadek masy ciała	11 (24,4%)	1 (2,2%)
Suchość skóry	10 (22,2%)	—
Zwiększona aktywność ALT	9 (20,0%)	—
Niedokrwistość	9 (20,0%)	4 (8,9%)
Zwiększona aktywność AST	9 (20,0%)	—
Zwiększona aktywność lipazy	8 (17,8%)	8 (17,8%)
Zwiększona aktywność amylazy	7 (15,6%)	4 (8,9%)
Hiperglikemia	5 (11,1%)	4 (8,9%)
Neutropenia	5 (11,1%)	4 (8,9%)
Zwiększona aktywność transaminaz	3 (6,7%)	3 (6,7%)

1 TRAEs dowolnego stopnia odnotowane u ≥20% pacjentów; TRAEs ≥3 stopnia odnotowano u ≥5% pacjentów.

AESI związane z leczeniem (Hoimes 2023)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P, N=45	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia
Reakcje skórne	30 (66,7%)	9* (20,0%*) ¹
– Wysypki	28 (62,2%)	9* (20,0%*) ¹
– Poważne niepożądane reakcje skórne (<i>Severe cutaneous adverse reactions</i>)	8 (17,8%)	3* (6,7%*) ¹
Neuropatia obwodowa	28 (62,2%)	2* (4,4%*) ²
Zdarzenia czuciowe (<i>sensory events</i>)	26 (57,8%)	2* (4,4%*) ²
Suchość oka	16 (35,6%)	0* (0,0%*)
Zdarzenia ruchowe (<i>motor events</i>)	7 (15,6%)	0* (0,0%*)
Obniżona ostrość wzroku	5 (11,1%)	0* (0,0%*)
Hiperglikemia	5 (11,1%)	4* (8,9%*) ²
Reakcje związane z wlewem	3 (6,7%)	1* (2,2%*) ²
Zdarzenia ogólnoustrojowe (<i>systemic events</i>)	2 (4,4%)	0* (0,0%*)
Zaburzenia w obrębie rogówki	1 (2,2%)	0* (0,0%*)

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

Zdarzenia miejscowe (<i>local events</i>)	1 (2,2%)	1* (2,2%*) ²
– Reakcje w miejscu infuzji	1 (2,2%)	1* (2,2%*) ²
– Reakcje w miejscu wyczynienia	1 (2,2%)	1* (2,2%*) ²

Neuropatia związana z leczeniem:

- Zdarzenie odnotowano u 28 (62,2%) pacjentów
- Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia 2,4 mies. (IQR, 1,9-4,6)
- Mediana czasu do ustąpienia neuropatii obwodowej: 5,2 mies. (3,5-8,6)
- Większość przypadków neuropatii obwodowej (57,8%) to zdarzenia ≤2 stopnia (53,3%)
- U siedmiu spośród ośmiu (87,5%) pacjentów z wcześniej istniejącą neuropatią obwodową rozwinęła się neuropatia obwodowa związana z leczeniem
- Wśród 37 pacjentów, u których wyjściowo nie występowała neuropatia obwodowa, u 21 chorych (56,8%) rozwinęła się neuropatia obwodowa związana z leczeniem
- Wśród pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa związana z leczeniem, w 19 przypadkach (67,8%) odnotowano ustąpienie zdarzenia lub poprawę w momencie ostatniej obserwacji

Hiperglikemia:

- Wyjściowo hiperglikemia/cukrzyca była obecna u 10/45 (22,2%) pacjentów
- Hiperglikemia wystąpiła u 5 (11,1%) pacjentów (u jednego – stopnia 2; u czterech – stopnia 3), w 3 przypadkach (30%) została uznana za zdarzenie związane z leczeniem
- Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia: 0,5 mies. (IQR: 0,5-0,5)
- Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia: 1,6 mies. (IQR: 0,7-1,6)
- W momencie ostatniej obserwacji, hiperglikemia związana z leczeniem ustąpiła u wszystkich 3 pacjentów, u 2 pacjentów z hiperglikemią niezwiązaną z leczeniem, odnotowano poprawę do stopnia 2
- Hiperglikemię obserwowano częściej u pacjentów z BMI ≥30 kg/m² lub wyjściowo obecną hiperglikemią lub cukrzycą

Reakcje skórne

- Reakcje skórne wystąpiły u 30 (66,7%) pacjentów, w tym: u 28 chorych (62,2%) – zdarzenia ≤3 stopnia, u pozostałych 2 chorych (4,4%) – zdarzenia 4 stopnia (pęcherzowe zapalenie skóry i toksyczna nekroliza naskórka), brak zdarzeń 5 stopnia
- Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia: 0,7 mies. (IQR: 0,33-4,1)
- W momencie ostatniej obserwacji odnotowano całkowite ustąpienie objawów u 22 chorych (73,3%) oraz poprawę u 5 chorych (16,7%)
- Mediana czasu do ustąpienia zdarzenia: 1,0 mies. (0,4, 2,2)
- U 8 pacjentów (26,7%) obserwowano utrzymywanie się reakcji skórnych w momencie ostatniej obserwacji (u 7 chorych [23,3%] – stopnia 1; u jednego chorego [3,3%] – stopnia 4)

1 w tym u 2 pacjentów odnotowano zdarzenia 4 stopnia;

2 wyłącznie zdarzenia 3 stopnia nasilenia.

Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (*Hoimes 2023*)

Zdarzenie niepożądane ^{1, 2}	Kohorta DE/A, EV+P, N=45	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia
Dowolne AE związane z układem immunologicznym	20 (44,4%)	12 (26,7%)
Poważne reakcje skórne ⁴	11 (24,4%)	10 (22,2%)
Zapalenie płuc	4 (8,9%)	1 (2,2%) ⁵
Zapalenie jelita grubego	3 (6,7%)	1 (2,2%) ⁵

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

Niedoczynność tarczycy	3 (6,7%)	0 (0,0%)
Nadczynność tarczycy	2 (4,4%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśni	2 (4,4%)	2 (4,4%) ⁵
Niedoczynność kory nadnerczy	1 (2,2%)	0 (0,0%)
Niedoczynność przysadki	1 (2,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (2,2%)	0 (0,0%)
Zespół miasteniczny	1 (2,2%)	1 (2,2%) ⁶
Zapalenie nerek	1 (2,2%)	1 (2,2%) ⁵

- 1 zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (*Treatment-Emergent Adverse Events*), tj. zdarzenia nowo pojawiające się lub pogarszające się po rozpoczęciu leczenia EV i/lub pembrolizumabem;
- 2 u pacjentów obserwowano zdarzenia związane ze stosowaniem steroidów systemowych, w tym: poważne reakcje skórne (n=8, 17,8%), zapalenie płuc (n=3, 6,7%), zapalenie jelita grubego (n=3, 6,7%), zapalenie nerek (n=1, 2,2%), niedoczynność przysadki (n=1, 2,2%), zespół miasteniczny (n=1, 2,2%). Uwzględniono zdarzenia odnotowane u pacjentów leczonych prednizonem w dawce ≥ 20 mg dziennie (lub równoważnik, bez względu na związek przyczynowo-skutkowy. Zgodnie z protokołem, dopuszczano stosowanie systemowych steroidów w celu opanowania AEs.
- 3 zdarzenia 3-4 stopnia, brak zdarzeń 5 stopnia;
- 4 wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka krostkowa, świąd, świąd uogólniony, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej – do poważnych reakcji skórnych zaliczono wymienione kategorie zdarzeń ≥ 3 stopnia;
- 5 wyłącznie zdarzenia 3 stopnia nasilenia;
- 6 u jednego pacjenta odnotowano zdarzenie 4 stopnia.

Mediana okresu obserwacji: 47 mies., DCO 16.09.2022 (*Gupta 2023*)

AESI (*Gupta 2023*)

- Najczęstsze AESI dla EV, związane z leczeniem: reakcje skórne (66,7%), neuropatia obwodowa (62,2%) i zaburzenia dotyczące oka (40,0%)
- Najczęstsze AESI dla pembrolizumabu: poważne reakcje skórne (24,4%), zapalenie płuc (8,9%), zapalenie jelita grubego (6,7%) i niedoczynność tarczycy (6,7%)

Mediana okresu obserwacji: 62,1 mies. (zakres: 0,66-69,55), DCO 20.11.2023 (*Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*)

AESI dla EV, związane z leczeniem (*Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta DE/A, EV+P, N=45	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia ¹
Reakcje skórne	30 (66,7%)	10 (22,2%)
Neuropatia obwodowa ²	28 (62,2%)	2 (4,4%)
Zaburzenia dotyczące oka	18 (40,0%)	2 (4,4%)
– Suchość oka	16 (35,6%)	0 (0,0%)
– Obniżenie ostrości wzroku	5 (11,1%)	0 (0,0%)
– Schorzenia rogówki	1 (2,2%)	0 (0,0%)
Hiperglikemia	5 (11,1%)	4 (8,9%)
Reakcje związane z wlewem	3 (6,7%)	1 (2,2%)

- 1 nie odnotowano AESI dla EV, związanych z leczeniem 5 stopnia;
- 2 zgodnie ze standaryzowaną terminologią MedDRA. 8 pacjentów miało wcześniej istniejącą neuropatię obwodową (tj. w historii lub obecna w momencie włączenia do badania).

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja Hoimes 2023, doniesienia konferencyjne Friedlander 2021a, Friedlander 2021b, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024, protokół: O'Donnell 2023a)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń ¹ , n	Liczba zdarzeń z poprawą, n (%)	Liczba zdarzeń, które ustąpiły całkowicie, n (%)	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, mediana (zakres) [mies.]	Czas do poprawy ² , mediana (zakres) [mies.]	Czas do ustąpienia zdarzenia ³ , mediana (zakres) [mies.]
Reakcje skórne	66	2 (3,0%)	59 (89,4%)	0,7 (0,1-15,7)	0,7 (0,2-1,2)	1,2 (0,1-27,1)
Neuropatia obwodowa	43	19 (44,2%)	11 (25,6%)	2,4 (0,7-12,5)	5,5 (0,3-27,4)	8,6 (3,5-56,7)
Hiperglikemia	7	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,5 (0,3-3,5)	0,5 (0,5-0,5)	1,6 (0,5-19,7)

1 u pacjentów mogło wystąpić >1 zdarzenie;
2 poprawę definiowano jako poprawę nasilenia o co najmniej 1 stopień względem największego nasilenia zdarzenia, pomiar podczas ostatniej oceny;
3 powrót do wartości wyjściowej lub lepszej (pomiar podczas ostatniej oceny) lub całkowite ustąpienie objawów.

AESi dla pembrolizumabu (Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b)

Zdarzenie niepożądane ¹	Kohorta DE/A, EV+P, N=45	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥3 stopnia ²
Poważne reakcje skórne	11 (24,4%)	10 (22,2%)
– Wysypka plamisto-grudkowa	5 (11,1%)	5 (11,1%)
– Pęcherzowe zapalenie skóry	4 (8,9%)	2 (4,4%)
Zapalenie płuc	3 (6,7%)	1 (2,2%)
Zapalenie jelita grubego	3 (6,7%)	1 (2,2%)
Niedoczynność tarczycy	3 (6,7%)	0 (0,0%)

- 1 zdarzenia występujące u >5% pacjentów, bez względu na stopień nasilenia;
2 brak zdarzeń 5 stopnia nasilenia.

Uwagi

- Badanie EV-103 to wielokohortowe badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i aktywność przeciwnowotworową EV stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Badanie obejmowało następujące części: fazę eskalacji dawki (*dose escalation*), fazę rozszerzenia dawki (*dose expansion*) i fazę z randomizacją. W fazie eskalacji dawki, w kohorcie pacjentów leczonych EV w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej lub drugiej linii leczenia la/mUC, oceniano bezpieczeństwo terapii skojarzonej EV+P (w tym: toksyczności ograniczające dawkę leku), a jednym z głównych założeń prowadzonych analiz było wyznaczenie właściwej dawki EV, rekomendowanej do stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem. W fazie rozszerzania dawki prowadzono dalszą ocenę bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających EV (stosowany w dawce wyznaczonej w poprzedniej fazie badania) oraz oceniano ich skuteczność kliniczną. Ta część badania obejmowała wiele odrębnych kohort, oceniających różne schematy leczenia skojarzonego EV, stosowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia la/mUC. W kolejnej części badania oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii skojarzonej EV+P w kohorcie wcześniej nieleczonych pacjentów z la/mUC, których poddawano randomizacji do jednej z grup otrzymujących: EV w skojarzeniu z pembrolizumabem vs EV w monoterapii.
- Opisywana kohorta (kohorta DE/A) obejmuje w większości pacjentów włączonych do kohorty A, stanowiącej część fazy rozszerzania dawki (40 pacjentów, „kohorta A, pacjenci włączeni w fazie rozszerzania dawki”), dodatkowo w analizie uwzględniono chorych, którzy otrzymali EV+P w rekomendowanej dawce (1,25 mg/kg), w pierwszej linii leczenia w fazie eskalacji dawki (5 pacjentów, „kohorta DE, pacjenci włączeni w fazie eskalacji dawki”). W kohorcie ocenianej w ramach fazy eskalacji dawki uwzględniano pacjentów niekwalifikujących się do terapii opartej na cisplatynie, którzy nie otrzymali wcześniejszego leczenia la/mUC oraz chorych, u których wystąpiła progresja podczas lub po zakończeniu stosowania schematu leczenia opartego na związkach platyny. Jednak, spośród tych chorych do kohorty DE/A wybierano wyłącznie pacjentów spełniających kryteria włączenia odpowiednie dla kohorty A, tj. wcześniej nieleczonych chorych na la/mUC, niekwalifikujących się do terapii opartej na cisplatynie. W fazie eskalacji dawki testowano różne schematy dawkowania leku (1

EV-103/KN-869, kohorta A (NCT03288545; publikacja *Hoimes 2023*, doniesienia konferencyjne *Friedlander 2021a*, *Friedlander 2021b*, *Gupta 2023*, *Rosenberg 2024a*, *Rosenberg 2024b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*, protokół: *O'Donnell 2023a*)

mg/kg z możliwością eskalacji do maksymalnie 1,25 mg/kg, podawane w 1 i 8 dniu 3-tygodniowego cyklu), jednak wszyscy pacjenci uwzględnieni w kohorcie DE/A stosowali EV w rekomendowanej dawce, równej 1,25 mg/kg (spośród chorych włączonych do badania na etapie eskalacji dawki wybierano wyłącznie te osoby, u których od początku zastosowano takie dawkowanie leku).

- Do opisywanej kohorty włączano pacjentów dorosłych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie, w ocenie badacza, przy uwzględnieniu następujących kryteriów wyłączenia: stan sprawności wg ECOG równy 2, CrCl (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch, wiek i nadwrażliwość na cisplatynę.
- Ocena jakości: NICE 7/8 (1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+; punktu nie przyznano ze względu na brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny)
- Ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez badaczy na podstawie wyników TK klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, po podaniu kontrastu dożylnego. W razie przeciwwskazań do podania kontrastu, dopuszczano wykonanie badania TK bez kontrastu lub badania MRI. Rekomenduje się wykonywanie tego samego badania obrazowego przez cały czas trwania badania. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie potwierdzano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, w oparciu o wyniki badania wykonywanego 4-5 tygodni po pierwszym udokumentowaniu odpowiedzi. Kolejne badania pod kątem oceny odpowiedzi wykonywano co 9 tygodni (+/- 7 dni) przez pierwszy rok po otrzymaniu pierwszej dawki leku, a następnie – co 12 tygodni (+/- 7 dni).
- Źródła danych: publikacja *Hoimes 2023* (publikacja główna prezentująca wyniki skuteczności i bezpieczeństwa EV+P, DCO 13.10.2020 + metodyka badania), doniesienia konferencyjne: *Friedlander 2021a* + poster *Friedlander 2021b* (dodatkowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa niezamieszczone w publikacji głównej, DCO 13.10.2020), *Gupta 2023* (analiza uaktualniona, około 4-letnia obserwacja, DCO 16.09.2022), *Rosenberg 2024a* + poster *Rosenberg 2024b* (analiza uaktualniona, około 5-letnia obserwacja, DCO 20.11.2023), pełny protokół badania EV-103, wersja 10, stanowiący załącznik do publikacji *O'Donnell 2023a*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024* i *EPAR Padcev 2024* (informacje uzupełniające, niedostępne w pozostałych źródłach)

14.9.2.2 EV-103, kohorta K

Tabela 108. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EV-103, kohorta K.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje *O'Donnell 2023a*, *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie kliniczne bez właściwej grupy kontrolnej, część wieloośrodkowego, wielokohortowego, otwartego badania klinicznego Ib/II fazy		
Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	II D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (w Ameryce Płn. i Europie)	Sponsor	Astellas Pharma, Seagen Inc, Merck Sharp & Dohme LLC
Okres obserwacji	Mediana okresu obserwacji: 14,8 mies. (95% CI: 12,9; 17,3); DCO 10.06.2022 (<i>O'Donnell 2023a</i>, <i>Milowsky 2024</i>) 17,6 mies. (95% CI: 16,03; 20,37); DCO 16.09.2022 (<i>Friedlander 2023a</i>, <i>Friedlander 2023b</i>)¹		
Oszacowanie wielkości próby	W oszacowaniach wymaganej wielkości próby nie uwzględniono oceny mocy statystycznej, wymaganej do testowania formalnych hipotez (nie zaplanowano porównania pomiędzy grupami za pomocą odpowiednich metod statystycznych). Wymaganą wielkość próby wyznaczono w oparciu o oszacowane 95% przedziały ufności (CI) dla odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR) w każdej z grup.		
Analiza statystyczna	Pierwszorzędowy punkt końcowy – ORR (odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie), w ocenie BICR, przedstawiono wraz z 95% przedziałami ufności konstruowanymi przy wykorzystaniu		

¹ nie dotyczy oceny odpowiedzi na leczenie, w doniesieniu konferencyjnym *Friedlander 2023a* z prezentacją *Friedlander 2023b* dla punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie przedstawiono dane dla DCO 10.06.2022.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

metody Cloppera-Pearsona. W podobny sposób oceniano następujące drugorzędowe punkty końcowe: ORR, w ocenie badacza, DCR (odsetek pacjentów z kontrolą choroby), w ocenie BICR oraz badacza.

Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” (DoR, PFS, OS) analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*) – odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią, ocena zaślepionej, niezależnej komisji ds. oceny odpowiedzi (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response Rate*), ocena badacza – odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią, ocena zaślepionej, niezależnej komisji ds. oceny odpowiedzi (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1
- Odsetek kontroli choroby (DCR, z ang. *Disease Control Rate*), ocena BICR i badacza – odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią częściową lub całkowitą, lub z chorobą stabilną, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *Duration of Response*), ocena BICR i badacza – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), która została następnie potwierdzona, do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*), ocena BICR i badacza – czas od rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej, obiektywnej progresji choroby (występującej podczas lub po zakończeniu leczenia, ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST v1.1) lub zgonu z dowolnej przyczyny, którekolwiek wystąpi pierwsze
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *Overall Survival*) – czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu z dowolnej przyczyny
- Ocena bezpieczeństwa

Eksploacyjne punkty końcowe:

- Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *Patient-Reported Outcomes*)
- Ocena wybranych biomarkerów i farmakokinetyki[#]

Punkty
końcowe

punkt końcowy nieistotny klinicznie, na potrzeby analizy własnej nie ekstrahowano danych dla wymienionego punktu końcowego.

Interwencja i komparatory

Enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P):

Enfortumab wedotyny: dawka 1,25 mg/kg (maksymalna dawka całkowita: 125 mg). Lek podawany jest w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1 i 8 każdego 3-tygodniowego cyklu

Pembrolizumab: dawka 200 mg. Lek podawany jest w dniu 1 każdego 3-tygodniowego cyklu, w 30-minutowym wlewie dożylnym, około 30 minut po zakończeniu infuzji EV. Maksymalna liczba cykli: 35.

Uwagi dot. drogi podania i dawkowania EV (na podstawie protokołu):

- Przy braku występowania niepożądanych reakcji związanych z wlewem EV, tempo infuzji należy wyznaczyć, tak aby rozłożyć podawanie leku na okres około 30 minut.
- Nie wolno podawać EV we wstrzyknięciu ani w bolusie.
- Wymagany odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami EV to ≥ 7 dni.
- Dawkę EV dla danego pacjenta należy obliczyć na podstawie rzeczywistej masy ciała chorego. Przy zmianie masy ciała o $\geq 10\%$ względem wartości wyjściowej lub wartości odnotowanej w poprzednim cyklu, wymagana dawka powinna zostać wyliczona ponownie. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg; w obliczeniach należy przyjąć masę ciała równą 100 kg.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

- Należy prowadzić obserwację pacjenta w trakcie infuzji EV oraz przez ≥ 60 minut po jej zakończeniu, przez 3 pierwsze cykle. Postępowanie wspomagające, zgodne z praktyką kliniczną i lokalnymi standardami, powinno być stosowane przez cały czas trwania badania.
- Wskazane jest ściśle monitorowanie miejsca wkłucia pod kątem występowania reakcji niepożądanych, takich jak: zaczerwienienie, obrzęk, dolegliwości bólowe i zakażenia.
- W przypadku wynaczynienia EV, stosowane leczenie skojarzone powinno zostać wstrzymane do czasu konsultacji lekarza i dyskusji z monitorem medycznym/sponsorem.

Czas leczenia (na podstawie protokołu):

Leczenie kontynuowano do czasu stwierdzenia radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora. Maksymalny dopuszczalny czas leczenia pembrolizumabem to 35 cykli.

Dopuszczano kontynuację leczenia, po wystąpieniu progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST v1.1), pod warunkiem osiągnięcia korzyści klinicznej ze stosowanej terapii, definiowanej przez wszystkie następujące: poprawa w zakresie objawów klinicznych lub funkcjonowania pacjenta (ocena badacza), brak pogorszenia stanu sprawności (WHO lub ECOG) spowodowanego progresją, brak objawów klinicznych lub odchyłeń w badaniach laboratoryjnych, jednoznacznie wskazujących na progresję, brak progresji choroby w lokalizacjach o krytycznym znaczeniu: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, ucisk rdzenia kręgowego.

Modyfikacje dawkowania EV (na podstawie protokołu):

- W celu opanowania TRAEs dopuszczano modyfikacje dawkowania EV, zgodnie z zasadami określonymi w protokole badania
- Dopuszczano następujące modyfikacje dawki EV: 1 poziom redukcji: 1,25 mg/kg $\rightarrow$ 1 mg/kg; 2 poziom: 1 mg/kg $\rightarrow$ 0,75 mg/kg
- Dawka EV może zostać zredukowana o 1 lub 2 poziomy, w zależności od ciężkości oraz rodzaju występującej toksyczności
- Po redukcji dawki, dopuszcza się ponowne zwiększenie dawki o 1 poziom, przy braku konieczności całkowitego zakończenia stosowania leku oraz pod warunkiem wycofania się zdarzeń niepożądanych do stanu wyjściowego lub do ≤ 1 stopnia. Przy ponownym wystąpieniu objawów toksycznych, kolejne zwiększenie dawki i powrót do poprzednio stosowanej dawki nie jest dozwolone. Zwiększenie dawki jest niemożliwe także przy utrzymywaniu się schorzeń rogowki ≥ 2 stopnia
- Dopuszcza się modyfikacje dawkowania w przypadku występowania, m.in. toksyczności hematologicznej czy reakcji skórnych (szczegółowe zasady postępowania zostały przedstawione w protokole badania)
- Dopuszczalna jest redukcja dawki leku lub czasowe przerwanie leczenia w razie występowania pozostałych toksyczności związanych z leczeniem EV, jeśli jest to uznane za zasadne przez badacza i monitora medycznego
- Jeśli czasowe przerwanie terapii EV zostało uznane za zasadne, należy wstrzymać także stosowanie pembrolizumabu w 1 dniu danego cyklu. Przerwa w leczeniu może trwać maksymalnie do 3 tygodni (czas trwania 1 cyklu/)
- Przerwa w leczeniu może zostać wydłużona (ponad 3 tygodnie), po uzyskaniu zgody monitora medycznego, u pacjentów bez wcześniejszej redukcji dawki, którzy odpowiadają na stosowane leczenie, a występujące objawy nie są związane z koniecznością trwałego zakończenia leczenia
- Podczas przerwy w leczeniu pacjenci nie mogą otrzymywać innych leków ocenianych w badaniach, radioterapii (dozwolona była radioterapia paliatywna nakierowana na objawowe, niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe) ani ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego
- Jeśli toksyczność wymagająca przerwania leczenia, wystąpi po 1 dniu danego cyklu i nie ustąpi do dnia 8, kolejna dawka EV powinna zostać pominięta (nie należy jej opóźniać)
- Po ustąpieniu toksyczności, która spowodowała konieczność redukcji dawki leku, możliwe jest ponowne włączenie EV w oryginalnie stosowanej dawki, jeśli takie postępowanie zostało dopuszczone przez badacza i monitora medycznego
- Dopuszczalne jest czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych. Leczenie należy włączyć ponownie w ciągu 3 tygodni, jeśli nie zostało ustalone inaczej z monitorem medycznym

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

- U pacjentów leczonych EV+P, u których wystąpiła wysypka lub inna reakcja skórna, uznana przez badacza za zdarzenie związane z leczeniem, wstępne postępowanie (np. czasowe wstrzymanie terapii lub zakończenie leczenia) powinno uwzględniać oba stosowane leki, należy zastosować jak najbardziej konserwatywne podejście odnośnie modyfikacji dawkowania, zgodne z rekomendacjami. Po dyskusji ze sponsorem, można rozważyć kontynuowanie stosowania EV, w następującym przypadku: występowanie reakcji skórnej 2 stopnia, utrzymywanie stanu stabilnego za pomocą postępowania wspomagającego, występujące objawy nie ograniczają codziennych aktywności. W razie występowania reakcji skórnej ≥ 3 stopnia nie należy stosować enfortumabu wedotyny ani pembrolizumabu.
- U pacjentów, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, której przypisano związek wyłącznie ze stosowaniem pembrolizumabu, dopuszcza się zakończenie leczenia pembrolizumabem i kontynuację stosowania EV w monoterapii do czasu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora
- U pacjentów, u których wystąpiła nieakceptowalna toksyczność, której przypisano związek wyłącznie ze stosowaniem enfortumabu wedotyny, dopuszcza się zakończenie leczenia EV i kontynuację stosowania pembrolizumabu w monoterapii (maksymalnie 35 cykli) do czasu radiologicznie potwierdzonej progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, decyzji badacza, wycofania zgody przez pacjenta, rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia ciąży lub zakończenia badania przez sponsora
- W razie podwyższenia parametrów wątrobowych, przy braku wytłumaczenia takiego stanu (np. wirusowe zapalenie wątroby, inna choroba współistniejąca wątroby, ekspozycja na leki uszkodzające wątrobę), należy rozważyć zakończenie leczenia (ocena badacza).

Modyfikacje dawkowania pembrolizumabu (na podstawie protokołu):

- Dopuszcza się modyfikację dawkowania pembrolizumabu w razie występowania związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym czy reakcji związanych z wlewem (szczegółowe zasady postępowania zostały przedstawione w protokole badania)
- Jeśli czasowe przerwanie terapii pembrolizumabem zostało uznane za zasadne, należy wstrzymać także stosowanie EV w 1 dniu danego cyklu. Przerwa w leczeniu może trwać maksymalnie do 3 tygodni (czas trwania 1 cyklu/)
- Dopuszczalne jest czasowe przerwanie leczenia z innych przyczyn niż AEs związane z leczeniem, np. z powodu innych zdarzeń medycznych lub trudności logistycznych. Leczenie należy włączyć ponownie w ciągu 3 tygodni, jeśli nie zostało ustalone inaczej z monitorem medycznym

Leczenie towarzyszące (na podstawie protokołu):

Informacje dot. leczenia towarzyszącego zbierano od dnia 1, następnie przez cały okres obserwacji pod kątem bezpieczeństwa (tj. do wizyty końcowej lub do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku, którekolwiek jest późniejsze)

Leczenie wymagane: brak

Leczenie dozwolone:

- Radioterapia paliatywna nakierowana na niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe
- Leczenie przeciwwymiotne
- Insulina stosowana w ramach standardowej praktyki klinicznej
- Premedykacja stosowana przed wlewem u pacjentów, u których wystąpiła reakcja niepożądana związana z wcześniejszym wlewem. Niedozwolona jest profilaktyczna premedykacja, stosowana przed rozpoczęciem terapii (1 dzień 1 cyklu) w celu zapobiegania reakcji związanych z wlewem. W ramach premedykacji można zastosować: leczenie przeciwbólowe (np. acetaminofen), antyhistaminowe (np. chlorowodorek difenhydraminy) i kortykosteroidy, podawane 30-60 minut przed infuzją EV, zgodnie z lokalnymi standardami praktyki klinicznej.
- Leczenie stosowane w celu opanowania objawów niepożądanych, związanych ze stosowaniem EV (np. hematopoetyczne czynniki wzrostu, przetoczenia składników krwi) oraz pembrolizumabu (np. kortykosteroidy lub inne leki przeciwzapalne)
- Pacjenci stosujący silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory P-gp równocześnie z enfortumabem wedotyny (EV) powinni być ściśle monitorowani pod kątem możliwych reakcji niepożądanych
- Profilaktyczne szczepienia, z wyjątkiem żywych, atenuowanych szczepionek podawanych w trakcie badania
- Po uzyskaniu zgody monitora medycznego, dopuszcza się przewlekłe stosowanie prednizonu w dawce ≤ 10 mg dziennie (lub równoważnik) w celu opanowania chorób współistniejących. Dopuszcza się ograniczone czasowe

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje *O'Donnell 2023a*, *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*)

stosowanie prednizonu w wyższej dawce (lub równoważnika), w leczeniu ostrych schorzeń, pojawiających się podczas trwania badania, w zależności od wskazań klinicznych, po dyskusji z monitorem medycznym. Przewlekłe stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów jest dozwolone, pod warunkiem braku aktywnej choroby autoimmunologicznej.

Leczenie niedozwolone

- Przeciwnowotworowa chemioterapia ogólnoustrojowa lub leczenie biologiczne
- Immunoterapia, inna niż dozwolona zgodnie z protokołem
- Chemioterapia, inna niż dozwolona zgodnie z protokołem
- Leczenie oceniane w badaniach inne niż pembrolizumab i enfortumab wedotyny
- Radioterapia (wyjątek: dopuszczalna jest radioterapia paliatywna nakierowana na objawowe, niepostępujące zmiany kostne inne niż docelowe)
- Żywe, atenuowane szczepionki: w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku oraz przez cały czas trwania badania
- Pioglitazon

Pacjenci wymagający zastosowania jednego z wymienionych powyżej leków, powinni zostać wyłączeni z badania.

Dozwolone jest dowolne leczenie, które w ocenie badacza powinno zostać zastosowane dla dobra pacjenta, zgodnie z lokalnymi standardami opieki klinicznej.

Zużycie leku:

Dane dla DCO 10.06.2022 (*O'Donnell 2023a*):

- Mediana czasu leczenia: 9,0 miesięcy (zakres: 0,6-26,1)
- Mediana liczby otrzymanych cykli: 11,0 cykli (zakres: 1-29).

Dane dla DCO 16.09.2022 (*Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*):

- Mediana liczby otrzymanych cykli: 12,0 cykli (zakres: 1-34)

Populacja	
Kryteria włączenia (na podstawie protokołu)	▪ Histologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak urotelialny (rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej. Kwalifikowano pacjentów z nowotworem o zróżnicowaniu płaskonabłonkowym lub z mieszaną budową komórkową. Nie dopuszczano osób z chorobą miejscowo zaawansowaną, kwalifikującą się do leczenia radykalnego. ▪ Spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia inhibitorem immunologicznych punktów kontrolnych¹ ▪ Kryteria kwalifikacji do kohorty K: – Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii opartej na cisplatynie (w momencie włączenia do badania) z powodu ≥ 1 z następujących: stan sprawności wg ECOG równy 2, GFR (obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta lub MDRD, lub zmierzony w 24-godzinnej zbiórce moczu) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedostłuch ≥ 2 stopnia, niewydolność serca III klasy NYHA – Pacjenci nie mogli otrzymać wcześniejszego leczenia systemowego na etapie choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej – Brak adjuwantowej/neoadjuwantowej chemioterapii opartej na związkach platyny w ciągu ostatnich 12 miesięcy. ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Choroba mierzalna, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. – W przypadku zmian zlokalizowanych w obszarze wcześniej napromienianym, do uznania zmiany za mierzalną wymagano udokumentowania progresji. ▪ Stan sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2 – Pacjenci ze stanem sprawności wg ECOG równym 2 muszą dodatkowo spełniać następujące kryteria: Hb ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA ▪ Spodziewana długość życia ≥ 3 miesiące (wg badacza) ▪ Adekwatna czynność narządów, zgodnie z poniższymi kryteriami (wymagano pobrania próbek w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia): – Kryteria hematologiczne: ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$; PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; Hb $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l (bez wspomagania EPO i bez transfuzji w ciągu ostatnich 2 tygodni)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

	– Kryteria dot. nerek: ≥ 30 ml/min dla uczestników ze stężeniem kreatyniny $>1,5 \times$ GGN i/lub stężenie kreatyniny $\leq 1,5 \times$ GGN – Kryteria dot. wątroby: bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN lub bilirubina bezpośrednia $\leq$ GGN – dla pacjentów z bilirubiną całkowitą $>1,5 \times$ GGN; $\leq 3 \times$ GGN dla pacjentów z zespołem Gilberta; AST i ALT $\leq 3 \times$ GGN. – Kryteria dot. układu krzepnięcia: INR/PT i aPTT/PTT $\leq 1,5 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów stosujących antykoagulanty, dla których wymagane jest utrzymywanie wartości PT lub aPTT w zakresie terapeutycznym dla stosowanego leku).
	▪ Pacjentki o potencjale rozrodczym (tj. osoby o przypisanej przy urodzeniu płci żeńskiej, które przebyły pierwszą miesiączkę i nie przeszły sterylizacji chirurgicznej [histerektomia, obustronna salpingektomia, obustronna ooforektomia] lub nie przebyły menopauzy. Menopauza jest definiowana klinicznie jako 12 miesięcy bez miesiączki u pacjentki w wieku >45 lat, przy braku innych przyczyn biologicznych, fizjologicznych lub farmakologicznych takiego stanu). Wymagano spełnienia następujących warunków: – Zgoda, aby nie zachodzić w ciążę w trakcie badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub surowicy krwi, minimalna czułość: 25 mIU/ml lub równoważna β-hCG) w ciągu 3 dni przed podaniem pierwszej dawki leku – Dla pacjentek aktywnych seksualnie: stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji (wskaźnik niepowodzeń $<1\%$) od momentu skringingu, przez cały okres badania oraz przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Zgoda na powstrzymanie się, od karmienia piersią i oddawania komórek jajowych podczas badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku. ▪ Pacjenci płci męskiej, zdolni do poczęcia (tj. osoby, o przypisanej przy urodzeniu płci męskiej, które mają jądra i nie przebyły sterylizacji chirurgicznej [np. wazektomia o potwierdzonej efektywności procedury]). Wymagano spełnienia następujących warunków: – Powstrzymanie się od oddawania nasienia od momentu skringingu, przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji, ze wskaźnikiem niepowodzeń $<1\%$, przez cały okres badania i przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce leku – Jeśli partnerka uczestnika badania jest w ciąży lub karmi piersią, pacjent musi stosować jeden z dwóch środków zapobiegających wtórnemu kontaktowi z nasieniem przez cały okres ciąży lub karmienia piersią oraz przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii. ▪ Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia (na podstawie protokołu)	▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorem punktu kontrolnego. Inhibitor punktu kontrolnego jest definiowany jako inhibitor PD-1, inhibitor PD-L1 lub inhibitor PD-L2 (co obejmuje m.in. atezolizumab, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab czy avelumab)² ▪ Wcześniejsza terapia lekiem skierowanym na receptory komórek T. Obejmuje to m.in. agonistów CD137, inhibitory CTLA-4 czy agonistów OX-40² ▪ Obecna neuropatia czuciowa lub ruchowa ≥ 2 stopnia ▪ Aktywne przerzuty do OUN – Dopuszczano udział w badaniu pacjentów z leczonymi przerzutami do OUN, przy spełnieniu następujących warunków: przerzuty do OUN pozostają klinicznie stabilne przez ≥ 6 tygodni przed skringiem, a badania obrazowe nie wykazują nowych ani powiększonych zmian, jeśli pacjent wymaga leczenia sterydami, dawka jest stabilna i wynosi <10 mg/dobę prednizonu lub równoważnik, przez ≥ 2 tygodnie, brak choroby opon mózgowych ▪ Utrzymująca się klinicznie istotna toksyczność ≥ 2 stopnia, związana z wcześniejszym leczeniem (w tym radioterapią lub leczeniem operacyjnym) ▪ Stan wymagający stosowania wysokich dawek steroidów (>10 mg/dobę prednizonu lub równoważnik) lub innych leków immunosupresyjnych. Dozwolone jest stosowanie steroidów wziewnych lub miejscowych, jeśli pacjent nie ma aktywnej choroby autoimmunologicznej. ▪ Wcześniejsze leczenie enfortumabem wedotyny lub innymi koniugatami przeciwciała-lek opartym na MMAE, w terapii raka urotelialnego ▪ Inny nowotwór inwazyjny w ciągu 3 lat przed podaniem pierwszej dawki leku lub jakiegokolwiek do wody na obecność choroby resztkowej po poprzednio zdiagnozowanym nowotworze.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

- Dopuszczano pacjentów z nieczerniakowym nowotworem złośliwym skóry lub rakiem *in situ* (po całkowitej resekcji)
- Dopuszczano pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w historii (T2NXMX lub niższy z wynikiem w skali Gleasona ≤ 7) leczonego radykalnie, z intencją wyleczenia, ≥ 1 rok przed włączeniem do badania (leczenie chirurgiczne lub radioterapia), przy spełnieniu następujących warunków: u pacjentów po radykalnej prostatektomii, w momencie skriningu PSA jest niewykrywalny od ponad 1 roku, u pacjentów po radioterapii, czas podwojenia PSA wynosi >1 rok (na podstawie co najmniej 3 pomiarów wykonanych w odstępach >1 miesiąca) i całkowite stężenie PSA nie spełnia kryteriów wznowy biochemicznej Phoenix (np. $<2,0$ ng/ml powyżej wartości minimalnej).
- Dopuszczano również pacjentów z rakiem prostaty niskiego ryzyka (wynik w skali Gleasona ≤ 6), objętych aktywnym nadzorem, z czasem podwojenia PSA >1 roku (na podstawie co najmniej 3 pomiarów wykonanych w odstępach >1 miesiąca).
- Stosowanie ogólnoustrojowego leczenia przeciwdrobnoustrojowego w leczeniu aktywnego zakażenia (wirusowego, bakteryjnego lub grzybiczego), w momencie zaplanowanej pierwszej dawki EV. Rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa jest dozwolona.
- Dodatni wyniki testu na obecność HBsAg i/lub przeciwciała anti-HBc. Pacjenci z ujemnym wynikiem badania PCR mogą być włączeni do badania, pod warunkiem stosowania uniwersalnej profilaktyki lub strategii wyprzedzającej, zgodnie z wytycznymi regionalnymi lub krajowymi.
- Aktywne zakażenie HCV lub HIV. Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z wyleczonym wirusowym zakażeniem wątroby typu C, z udokumentowaną odpowiedzią wirusologiczną utrzymującą przez 12 tygodni. Wykonanie testów na obecność HIV nie jest wymagane, chyba że jest to nakazane przez lokalne organy
- Aktywna gruźlica.
- Incydenty naczyniowo-mózgowe, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub objawy kardiologiczne klasy III-IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką leku (EV)
- Radioterapia lub poważna operacja w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką leku
 - Wymagano ustąpienia toksyczności i/lub powikłań związanych z zastosowanym leczeniem
- Chemioterapia, leczenie biologiczne lub stosowanie leku ocenianego w badaniu³ zakończone ≤ 4 tygodnie przed pierwszą dawką leku
- Znana poważna nadwrażliwość (≥ 3 stopnia) na enfortumab wedotyny lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu leku (w tym: histydyna, dihydrat trehalozy, polisorbit 20). Znana poważna nadwrażliwość (≥ 3 stopnia) na pembrolizumab lub jakąkolwiek substancję wykorzystaną przy opracowaniu leku.
- Aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenia rogówki.
 - Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki Fuchsa, jeśli w ocenie badacza schorzenie jest odpowiednio leczone
- Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (stosowanie tyroksyny, insuliny lub fizjologiczna zastępcza kortykoterapia stosowana u chorych z niedoczynnością kory nadnerczy lub przysadki) jest dozwolona⁴
 - Dopuszczano pacjentów z bielactwem lub rezydualną niedoczynnością tarczycy stosujących hormonalną terapię zastępczą, w stabilnych dawkach,
 - Dopuszczano pacjentów z cukrzycą typu 1, stosujących insulinę w stabilnej dawce
- W historii: idiopatyczne włóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane lekami, idiopatyczne zapalenie płuc lub dowody aktywnego zapalenia płuc w badaniu TK klatki piersiowej
- Wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych lub przeszczepienie narządu litego
- Podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku
- Inne schorzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na zdolność pacjenta do udziału w badaniu (otrzymanie leczenia, tolerancja terapii, obserwacja). Znane schorzenie psychiatryczne lub zaburzenie związane z nadużywaniem substancji, zakłócające współpracę i przestrzeganie określonych wymagań badania.
- Nieuregulowana cukrzyca, zdefiniowana jako HbA1c $\geq 8\%$ lub HbA1c od 7 do $<8\%$ z współwystępowaniem objawów (np. wielomocz, wzmożone pragnienie), których nie można wytłumaczyć w inny sposób.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje *O'Donnell 2023a*, *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*)

- 1 dotyczy kohorty K, a także: kohorty eskalacji dawki i kohort A, B, G;
- 2 nie dotyczy kohorty F;
- 3 dotyczy leków niewymienionych w innych kryteriach wykluczenia;
- 4 dotyczy wyłącznie kohorty K.

Charakterystyka populacji^	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Płeć męska, n (%)	Stan sprawności wg ECOG, n (%)	Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	Dystrybucja przerzutów, n (%)	Status ekspresji PD-L1 (CPS), n (%)							
EV+P, kohorta K, N=76	71 (51-91)	54 (71,1%)	0: 33 (43,4%) 1: 33 (43,4%) 2: 10 (13,2%)	Dolne drogi moczowe: 46 (60,5%) Górne drogi moczowe: 30 (39,5%)	Tylko węzły chłonne:10 (13,2%) Zajęcie narządów wewnętrznych: 64 (84,2%) Nie dotyczy 2 (2,6%)	CPS < 10: 44 (57,9%) CPS ≥ 10: 31 (40,8%) Nie do oceny: 1 (1,3%)							
Wyjściowe różnice między grupami													
Nie dotyczy (brak właściwej grupy kontrolnej).													
Przeptyw chorych DCO 10.06.2022 (O'Donnell 2023a)	Zakwalifikowanie	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia					Zakończenie udziału w badaniu					
			PD	AEs	Decyzja pacjenta	Decyzja badacza	Inne	Ogółem	Wycofanie zgody pacjenta	Zgon	Inne	Ogółem	Kontynuacja leczenia
EV+P, kohorta K	77 (100%)	76 (98,7%)	33 (42,9%)	12 (15,6%)	4 (5,2%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	51 (66,2%)	2 (2,6%)	20 (26,0%)	1 (1,3%)	23 (29,9%)	25 (32,5%)
Przeptyw chorych DCO 16.09.2022 (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)	Zakwalifikowanie	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia					Zakończenie udziału w badaniu					
			PD	AEs	Decyzja pacjenta	Decyzja badacza	Inne	Ogółem	Wycofanie zgody pacjenta	Zgon	Inne	Ogółem	Kontynuacja leczenia
EV+P, kohorta K	77 (100%)	76 (98,7%)	35 (45,5%)	13 (16,9%)	4 (5,2%)	3 (3,9%)	2 (2,6%)	57 (74,0%)	2 (2,6%)	23 (29,9%)	1 (1,3%)	26 (33,8%)	19 (24,7%)
EV+P, kohorta K													

Analiza skuteczności

Mediana okresu obserwacji 14,8 mies. (95% CI: 12,9; 17,3) DCO 10.06.2022 (*O'Donnell 2023a*, *Milowsky 2024*, *EPAR Padcev 2024*)

Analiza skuteczności – populacja leczona EV+P (*O'Donnell 2023a*)

Punkt końcowy	Kohorta K, EV+P, N=76
ocena BICR	
ORR, n/N, % (95% CI)	49 ¹ /76, 64,5% (52,7%; 75,1%)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	CR 8 (10,5%)
	PR 41 (53,9%)
	StD 17 (22,4%)
	PD 6 (7,9%)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

	Nie do oceny	3 (3,9%)
	Nie wykonano badania oceniającego	1 (1,3%)
	DCR, n/N, % (95% CI)	66/76, 86,8% (77,1%; 93,5%)
	redukcja zmian nowotworowych, n/N (%)	67*/69 (97,1%)
	TTR, mediana (zakres) [mies.]	2,07 (1,1-6,6)
	mediana (95% CI) [mies.]	NO (10,25; NE)
DoR [N=49]	I. zdarzeń (odpowiedź bez progresji lub zgonu)	13
	DoR utrzymująca się ≥12 mies., %	65,4%
PFS	I. zdarzeń	31
	6-mies. PFS, %	73,8%
	12-mies. PFS, % (95% CI)	55,1% (41,84%; 66,48%)
	mediana (95% CI) [mies.]	NO (8,31; NE)
OS	I. zdarzeń	20
	6-mies. OS, %	88,2%
	12-mies. OS, % (95% CI)	80,7% (69,42%; 88,13%)
	mediana (95% CI) [mies.]	22,3 (19,09; NE)

1 u 42 spośród 49 chorych odpowiedź zaobserwowano już w trakcie pierwszego badania (9 tydzień +/- 1 tydzień).

Analiza w podgrupach (O'Donnell 2023a)

Podgrupa		Kohorta K, EV+P n/N, % (95% CI)
ORR		
Wiek	<65 lat	11/17, 64,7% (38,3%, 85,8%)
	≥65 lat	38/59, 64,4% (50,9%, 76,4%)
Płeć	Kobiety	13/22, 59,1% (36,4%, 79,3%)
	Mężczyźni	36/54, 66,7% (52,5%, 78,9%)
Rasa	Biała	41/61, 67,2% (54,0%, 78,7%)
	Inna niż biała	8/15, 53,3% (26,6%, 78,7%)
Stan sprawności wg ECOG	0	22/33, 66,7% (48,2%, 82,0%)
	1-2	27/43, 62,8% (46,7%, 77,0%)
Obecność przerzutów do wątroby	Tak	7/13, 53,8% (25,1%, 80,8%)
	Nie	42/63, 66,7% (53,7%, 78,0%)
Ekspresja PD-L1	CPS <10	27/44, 61,4% (45,5%, 75,6%)
	CPS ≥10	21/31, 67,7% (48,6%, 83,3%)
Ocena ryzyka wg Bajorin	0	16/25, 64,0% (42,5%, 82,0%)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

	1	33/51, 64,7% (50,1%, 77,6%)
Dystrybucja przerzutów	Zajęcie narządów wewnętrznych	42/64, 65,6% (52,7%, 77,1%)
	Tylko węzły chłonne	7/10, 70,0% (34,8%, 93,3%)
Pierwotna lokalizacja guza	Dolne drogi moczowe	31/46, 67,4% (52,0%, 80,5%)
	Górne drogi moczowe	18/30, 60,0% (40,6%, 77,3%)

Analiza skuteczności, dodatkowe dane – populacja leczona EV+P (EPAR Padcev 2024)

Punkt końcowy		Kohorta K, EV+P, N=76
<u>odpowiedź na leczenie, ocena badacza</u>		
ORR, n/N, % (95% CI)		47/76, 61,8% (50,0%, 72,8%)
Najlepsza odpowiedź	CR ¹	9 (11,8%)
	PR ¹	38 (50,0%)
	StD	19 (25,0%)
	PD	7 (9,2%)
	Nie do oceny ²	2 (2,6%)
	Nie wykonano badania oceniającego ³	1 (1,3%)
DCR, n/N, % (95% CI)		66/76, 86,8% (77,1%, 93,5%)
Stopień zgodności pomiędzy oceną BICR i oceną badacza ⁴		86,7%

1 wystąpienie odpowiedzi potwierdzono w powtórzonym badaniu, wykonanym po 4 tygodniach

2 wykonano badanie obrazowe w trakcie leczenia, najlepsza odpowiedź to: brak możliwości oceny wg RECIST v1.1;

3 nie wykonano badania obrazowego w trakcie leczenia.

4 stopień zgodności pomiędzy oceną BICR i oceną badacza obliczono jako: (liczba dopasowanych pacjentów z odpowiedzią + liczba dopasowanych pacjentów, bez odpowiedzi na leczenie) / całkowita liczba ocenianych pacjentów

Ocena jakości życia (Milowsky 2024)

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65 ¹			
	wynik wyjściowy, średnia (SD)	po 8 tyg., średnia zmiana (SE) ²	po 12 tyg., średnia zmiana (SE) ²	po 24 tyg., średnia zmiana (SE) ²
EORTC QLQ-C30				
Ogólny stan zdrowia/jakość życia (GHS/QOL)	64,5 (23,9)	−0,82 (2,73)	−1,88 (2,50)	1,59 (2,84)
Funkcjonowanie fizyczne	74,1 (23,2)	bd.	bd.	bd.
Pełnienie ról społecznych	70,0 (30,9)	bd.	bd.	bd.
Funkcjonowanie emocjonalne	77,2 (19,7)	5,96 (2,35)	bd.	10,20 (2,43)
Funkcjonowanie poznawcze	86,4 (15,6)	bd.	bd.	bd.
Funkcjonowanie społeczne	79,0 (23,1)	bd.	bd.	bd.
Zmęczenie	34,5 (28,5)	bd.	bd.	bd.
Nudności, wymioty	10,0 (22,6)	bd.	bd.	bd.
Ból	32,8 (32,4)	−8,05 (3,42)	−14,41 (3,14)	−14,99 (3,56)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

Duszność	14,4 (20,4)	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia snu	33,8 (32,5)	bd.	-12,95 (3,47)	-15,22 (3,92)
Spadek apetytu	27,2 (35,5)	bd.	bd.	bd.
Zaparcia	19,5 (24,2)	bd.	-9,14 (3,02)	-8,01 (3,54)
Biegunka	8,7 (21,5)	bd.	bd.	bd.

- 1 liczebność grupy uwzględnionej w analizie PROs, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy wyjściowo odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie w dowolnym z analizowanych kwestionariuszy;
 2 dopasowana średnia zmiana względem wartości wyjściowej, obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów (LS, z ang. *Least Squares*).

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65
	BPI-SF
	Wartość wyjściowa [N=62]
	- Brak/łagodny ból²: 34 (54,8%) - Umiarkowany ból³: 11 (17,7%) - Poważny ból⁴: 17 (27,4%)
Najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin ¹	Po 24 tyg. obserwowano klinicznie istotną poprawę względem wartości wyjściowej: -2,07 (SE: 0,37) ⁴
Pozostałe parametry: średnia zmiana po 8 do 24 tygodniach	- Średni ból: -0,66 (0,30) do -1,38 (0,31) - Wpływ bólu na funkcjonowanie: -0,52 (0,32) do -1,32 (0,33) - Nasilenie dolegliwości bólowych: -0,62 (0,29) do -1,16 (0,30)
1 najgorszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin, wynik punktowy od 0 do 10;	
2 od 0 do 4 punktów;	
3 od 5 do 6 punktów;	
4 od 7 do 10 punktów.	

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65		Podgrupa z bólem umiarkowanym do poważnego, wyjściowo ¹ , N=28	
	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]	I. zdarzeń	mediana (95% CI) [mies.]
Czas do uzyskania stabilnej poprawy: EORTC QLQ-C30	GHS/QoL	23/52 (44,2%) 13,4 (3,0; NE)	17/28 (60,7%) 3,0 (1,4; 10,3)	
	funkcjonowanie fizyczne	20/45 (44,4%) NO (1,2; NE)	13/26 (50,0%) 2,7 (1,2; NE)	
	funkcjonowanie emocjonalne	26/41 (63,4%) 4,2 (1,0; 6,3)	14/21 (66,7%) 4,2 (0,7; 4,4)	
	pełnienie ról społecznych	24/39 (61,5%) 1,6 (1,0; NE)	16/26 (61,5%) 1,6 (1,0; NE)	
	zmęczenie	23/51 (45,1%) 10,3 (1,4; NE)	16/28 (57,1%) 1,6 (0,7; NE)	
Czas do uzyskania stabilnej poprawy: BPI-SF	ból	33/43 (76,7%) 1,2 (0,7; 1,8)	23/28 (82,1%) 1,1 (0,7; 1,2)	
	najgorszy ból	34/46 (73,9%) 1,1 (0,7; 1,4)	24/28 (85,7%) 1,1 (0,5; 1,2)	
	wpływ bólu na funkcjonowanie	18/31 (58,1%) 1,3 (1,0; 3,9)	17/24 (70,8%) 1,2 (0,9; 1,8)	

- 1 wyjściowo: ból umiarkowany do poważnego definiowano jako najgorszy ból oceniony wg BPI-SF na ≥5 punktów.

Oceniany parametr	Kohorta K, EV+P, N=65			
	wyjściowo	po 8 tyg.	po 12 tyg.	po 24 tyg.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

stosowanie leków opioidowych, n/N¹ (%) 15/53 (28,3%) 11/36 (30,6%) 7/42 (16,7%) 4/26 (15,4%)

1 w części analiz liczebność grup była zmniejszona, ze względu na brakujące dane.

Oceniany parametr		Kohorta K, EV+P, N=65 ¹		
		poprawa ²	stan stabilny ²	pogorszenie ²
odsetek pacjentów ze zmianą nasilenia najgorszego bólu, wg BPI-SF, %	po 2 tygodniach [N=56]	23%	59%	18%
	po 3 tygodniach [N=48]	27%	60%	13%
	po 4 tygodniach [N=44]	39%	57%	5%
	po 5 tygodniach [N=50]	40%	52%	8%
	po 6 tygodniach [N=45]	44%	44%	11%
	po 7 tygodniach [N=52]	40%	46%	13%
	po 8 tygodniach [N=41]	37%	51%	12%
	po 9 tygodniach [N=41]	37%	56%	7%
	po 12 tygodniach [N=53]	42%	47%	11%
	po 15 tygodniach [N=49]	37%	49%	14%
	po 18 tygodniach [N=43]	44%	47%	9%
	po 21 tygodniach [N=35]	46%	51%	3%
	po 24 tygodniach [N=36]	47%	44%	8%

1 całkowita liczebność grupy uwzględnionej w analizie PROs; w części analiz liczebność grup była zmniejszona, ze względu na brakujące dane;

2 poprawę definiowano jako zmniejszenie wyniku o ≥ 1 MCT względem wartości wyjściowej; stan stabilny to zmiana wyniku poniżej 1 MCT, a pogorszenie – zwiększenie punktacji o ≥ 1 MCT. MCT (minimalna istotna zmiana) to co najmniej 2 punkty.

EQ-5D-5L

- Odsetek pacjentów wypełniających kwestionariusz EQ-5D-5L był równy 73,7% (56/76) wyjściowo i utrzymywał się na poziomie powyżej 67,0% do 24 tygodnia
- Średni wynik dla ogólnej ocena zdrowia (VAS) wyniósł 71,98 (SD: 20,91) wyjściowo oraz 76,37 (SD: 15,91) po 24 tygodniach

Mediana okresu obserwacji: 17,6 mies. (95% CI: 16,03; 20,37); DCO 16.09.2022 (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

Analiza skuteczności – populacja leczona EV+P (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

Punkt końcowy		Kohorta K, EV+P, N=76
PFS	I. zdarzeń	33
	mediana (95% CI) [mies.]	NO (8,31; NE)
	6-mies. PFS (95% CI)	73,8% (62,01%, 82,42%)
	12-mies. PFS (95% CI)	54,5% (41,74%, 65,61%)
OS	I. zdarzeń	23
	mediana (95% CI) [mies.]	NO (21,39; NE)
	6-mies. OS (95% CI)	88,2% (78,48%, 93,65%)
	12-mies. OS (95% CI)	81,5% (70,78%, 88,61%)

Analiza bezpieczeństwa

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje *O'Donnell 2023a*, *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*)

Mediana okresu obserwacji 14,8 mies. (95% CI: 12,9; 17,3) DCO 10.06.2022 (*O'Donnell 2023a*)

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (*O'Donnell 2023a*)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)
TRAEs ≥ 3 stopnia	48 (63,2%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	18 (23,7%)
TRAEs prowadzące do zgonu	3 (3,9%) ¹
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia tylko EV	19 (25,0%) ²
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia tylko pembrolizumabem	17 (22,4%) ³
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia EV lub pembrolizumabem	36 (47,4%) ⁴
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia EV oraz pembrolizumabem	4 (5,3%) ⁵
TRAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia EV i/lub pembrolizumabem	68,4%

1 niewydolność oddechowa, zapalenie płuc i sepsa;

2 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa: n=9, 11,8%

3 najczęściej: zapalenie płuc: n=3, 3,9%;

4 najczęściej: obwodowa neuropatia czuciowa: n=9, 11,8%

5 każde zdarzenie zostało odnotowane u jednego pacjenta: obwodowa neuropatia ruchowa, miastenia, zapalenie płuc, sepsa.

Najczęstsze TRAEs (*O'Donnell 2023a*)

TRAEs ¹	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)	
	bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia
Zmęczenie	43 (56,6%)	7 (9,2%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	39 (51,3%)	1 (1,3%)
Alopecja	35 (46,1%)	0 (0,0%)
Wysypka plamisto-grudkowa	35 (46,1%)	13 (17,1%)
Świąd	30 (39,5%)	3 (3,9%)
Dysgeuzja	23 (30,3%)	0 (0,0%)
Spadek masy ciała	23 (30,3%)	3 (3,9%)
Biegunka	22 (28,9%)	5 (6,6%)
Spadek apetytu	20 (26,3%)	0 (0,0%)
Nudności	19 (25,0%)	0 (0,0%)
Niedokrwistość	14 (18,4%)	5 (6,6%)
Zwiększona aktywność ALT	7 (9,2%)	4 (5,3%)
Hiperglikemia	10 (13,2%)	5 (6,6%)
Zwiększona aktywność lipazy	6 (7,9%)	5 (6,6%)
Neutropenia	9 (11,8%)	7 (9,2%)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje *O'Donnell 2023a*, *Milowsky 2024*, doniesienie konferencyjne *Friedlander 2023a*, *Friedlander 2023b*, dokumenty *EPAR Keytruda 2024*, *EPAR Padcev 2024*)

Hipofosfatemia	7 (9,2%)	4 (5,3%)
Zapalenie płuc	7 (9,2%)	4 (5,3%)

1 TRAEs bez względu na stopień nasilenia występujące u $\geq 20\%$ pacjentów, TRAEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (preferowana terminologia).

AESI dla EV, związane z leczeniem (*O'Donnell 2023a*)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)		
	bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia	Czas do wystąpienia zdarzenia dowolnego stopnia, mediana [mies.]
Reakcje skórne	51 (67,1%)	16 (21,1%)	0,53
– Wysypki	50 (65,8%)	15 (19,7%)	Nie oceniano
– Poważne skórne działania niepożądane	14 (18,4%)	2 (2,6%)	Nie oceniano
Neuropatia obwodowa	46 (60,5%)	2 (2,6%)	2,99
Zaburzenia dotyczące oka	20 (26,3%)	0 (0,0%)	Nie oceniano
– Suchość oka	19 (25,0%)	0 (0,0%)	1,64
– Obniżenie ostrości wzroku	2 (2,6%)	0 (0,0%)	6,93
– Schorzenia rogówki	0 (0,0%)	0 (0,0%)	Nie oceniano
Hiperglikemia	11 (14,5%)	5 (6,6%)	0,53
Reakcje związane z wlewem	3 (3,9%)	0 (0,0%)	Nie oceniano

AESI dla pembrolizumabu (*O'Donnell 2023a*)

Zdarzenie niepożądane ¹	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)	
	bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia
Poważne reakcje skórne ^{2, 3}	21 (27,6%)	15 (19,7%)
Niedoczynność tarczycy	10 (13,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc ²	7 (9,2%)	4 (5,3%)
Niedoczynność kory nadnerczy ²	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Zapalenie jelita grubego ²	3 (3,9%)	1 (1,3%)
Nadczynność tarczycy	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Reakcje związane z wlewem	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Zapalenie wątroby ²	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Zespół miasteniczny ²	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Zapalenie mięśni ²	2 (2,6%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki ²	2 (2,6%)	1 (1,3%)
Niedoczynność przysadki	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśnia sercowego ²	1 (1,3%)	0 (0,0%)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

Zapalenie nerek ²	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Zapalenie tarczycy	1 (1,3%)	0 (0,0%)
1 zdarzenia pojawiające się w trakcie leczenia pembrolizumabem (<i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>), 2 zdarzenia związane ze stosowaniem steroidów systemowych. Odnotowano następujące AESI związane ze stosowaniem steroidów systemowych: poważne reakcje skórne (13/21, 61,9%), zapalenie płuc (6/7, 85,7%), niedoczynność kory nadnerczy (2/3, 66,7%), zapalenie jelita grubego (2/3, 66,7%), zapalenie wątroby (2/2, 100%), zespół miasteniczny (2/2, 100%), zapalenie mięśni (1/2, 50%), zapalenie mięśnia sercowego (1/1, 100%), zapalenie nerek (1/1, 100%), oraz zapalenie trzustki (1/2, 50%). Uwzględniono zdarzenia odnotowane u pacjentów leczonych prednizonem w dawce ≥ 20 mg dziennie (lub równoważnik, bez względu na związek przyczynowo-skutkowy. Zgodnie z protokołem, dopuszczano stosowanie systemowych steroidów w celu opanowania AEs. 3 wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka krostkowa, świąd, świąd uogólniony, liszaj płaski, liszaj płaski jamy ustnej – do poważnych reakcji skórnych zaliczono wymienione kategorie zdarzeń ≥ 3 stopnia.		

Mediana okresu obserwacji: 17,6 mies. (95% CI: 16,03; 20,37); DCO 16.09.2022 (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)
TRAEs ogółem	76 (100,0%)
TRAEs ≥ 3 stopnia	49 (64,5%)
Ciężkie (<i>serious</i>) TRAEs	19 (25,0%)
TRAEs prowadzące do zgonu (ocena badacza)	3 (3,9%) ¹

1 niewydolność oddechowa, zapalenie płuc i sepsa.

Najczęstsze TRAEs (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

TRAEs ¹	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia
Zmęczenie	43 (56,6%)	7 (9,2%)
Obwodowa neuropatia czuciowa	41 (53,9%)	1 (1,3%)
Wysypka plamisto-grudkowa	36 (47,4%)	13 (17,1%)
Alopecja	35 (46,1%)	0 (0,0%)
Świąd	30 (39,5%)	3 (3,9%)
Dysgeuzja	23 (30,3%)	0 (0,0%)
Spadek masy ciała	23 (30,3%)	3 (3,9%)
Biegunka	22 (28,9%)	5 (6,6%)
Spadek apetytu	20 (26,3%)	0 (0,0%)
Nudności	21 (27,6%)	0 (0,0%)
Suchość oka	16 (21,1%)	0 (0,0%)

1 TRAEs bez względu na stopień nasilenia występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (preferowana terminologia).

AESI związane z leczeniem EV (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

Zdarzenie niepożądane ¹	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia
Reakcje skórne	51 (67,1%)	16 (21,1%)
Neuropatia obwodowa ²	48 (63,2%)	2 (2,6%)

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

Zaburzenia dotyczące oka	20 (26,3%)	0 (0,0%)
– Suchość oka	20 (26,3%)	0 (0,0%)
– Obniżenie ostrości wzroku	2 (2,6%)	0 (0,0%)
– Schorzenia rogówki	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hiperglikemia	11 (14,5%)	5 (6,6%)
Reakcje związane z wlewem	3 (3,9%)	0 (0,0%)

1 TRAEs bez względu na stopień nasilenia występujące u $\geq 20\%$ pacjentów (preferowana terminologia);

2 neuropatia obwodowa to najczęstsza przyczyna zakończenia leczenia.

AESI dla pembrolizumabu (Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, EV+P, N=76, n (%)	
	Bez względu na stopień nasilenia	≥ 3 stopnia
Poważne reakcje skórne	21 (27,6%)	15 (19,7%)
Niedoczynność tarczycy	10 (13,2%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc	7 (9,2%)	4 (5,3%)
Niedoczynność kory nadnerczy	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Zapalenie jelita grubego	3 (3,9%)	1 (1,3%)
Nadczynność tarczycy	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Reakcje związane z wlewem	3 (3,9%)	0 (0,0%)
Zapalenie wątroby	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Zespół miastyczny	2 (2,6%)	2 (2,6%)
Zapalenie mięśni	2 (2,6%)	0 (0,0%)
Zapalenie trzustki	2 (2,6%)	1 (1,3%)
Niedoczynność przysadki	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Zapalenie nerek	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Zapalenie tarczycy	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Uwagi		

- Badanie EV-103 to wielokohortowe badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i aktywność przeciwnowotworową EV stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego. Badanie obejmowało następujące części: fazę eskalacji dawki (*dose escalation*), fazę rozszerzenia dawki (*dose expansion*) i fazę z randomizacją. W fazie eskalacji dawki, w kohorcie pacjentów leczonych EV w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej lub drugiej linii leczenia la/mUC, oceniano bezpieczeństwo terapii skojarzonej EV+P (w tym: toksyczności ograniczające dawkę leku), a jednym z głównych założeń prowadzonych analiz było wyznaczenie właściwej dawki EV, rekomendowanej do stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem. W fazie rozszerzania dawki prowadzono dalszą ocenę bezpieczeństwa schematów leczenia zawierających EV (stosowany w dawce wyznaczonej w poprzedniej fazie badania) oraz oceniano ich skuteczność kliniczną. Ta część badania obejmowała wiele odrębnych kohort, oceniających różne schematy leczenia skojarzonego EV, stosowane w pierwszej lub drugiej linii leczenia la/mUC. W kolejnej części badania oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii skojarzonej EV+P w kohorcie wcześniej nieleczonych pacjentów z la/mUC, których poddawano randomizacji do jednej z grup otrzymujących: EV w skojarzeniu z pembrolizumabem vs EV w monoterapii.

EV-103/KN-869, kohorta K (NCT03288545; publikacje O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, dokumenty EPAR Keytruda 2024, EPAR Padcev 2024)

- Do opisywanej kohorty włączano pacjentów dorosłych z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka urotelialnego, niekwalifikujących się do chemioterapii opartej na cisplatynie, w ocenie badacza, przy uwzględnieniu następujących kryteriów wyłączenia: stan sprawności wg ECOG równy 2, GFR (obliczony lub zmierzony) ≥ 30 i < 60 ml/min, niedosłuch ≥ 2 stopnia i niewydolność serca z objawami klasy III wg NYHA
- W kohorcie K badania EV-103 włączonych pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących następujące leczenie: enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P) oraz enfortumab wedotyny w monoterapii (EV). EV+P to terapia wnioskowana, analizowana w niniejszej analizie klinicznej, jednak EV w monoterapii nie stanowi poszukiwanej interwencji ani nie jest dla niej właściwym komparatorem, nie prezentuje zatem danych istotnych dla analizy. W związku z tym, na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dla grupy leczonej EV+P, opisując ją jako próbę jednoramienną, bez (właściwej) grupy kontrolnej.
- Zgodnie z przyjętym podejściem, na potrzeby analizy własnej niniejszą kohortę (K) traktowano jako próbę bez właściwej grupy kontrolnej. W związku z tym, jakość badania oceniono za pomocą skali dedykowanej dla prób jednoramiennych – NICE. Przyznano 7/8 punktów w skali NICE (1+, 2+, 3+, 4+, 5+, 6–, 7+, 8+; punktu nie przyznano ze względu na brak stwierdzenia, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny).
- Autorzy badania nie zaplanowali przeprowadzenia statystycznych porównań pomiędzy grupami EV+P vs EV.
- Ocena odpowiedzi na leczenie była prowadzona przez badaczy na podstawie wyników TK lub MRI klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, z lub bez kontrastu dożylnego. Przez cały czas trwania badania należało wykonywać taki sam rodzaj badania i na nim opierać ocenę. Wykonywanie badań obrazowych mózgu oraz kości było wymagane podczas skringingu, następnie powtarzane w razie, gdy wynik badania wyjściowego był pozytywny i/lub w zależności od wskazań klinicznych. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie potwierdzano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, w oparciu o wyniki badania wykonywanego 4-5 tygodni po pierwszym udokumentowaniu odpowiedzi. Kolejne badania wykonywane pod kątem oceny odpowiedzi wykonywano co 9 tygodni w pierwszym roku badania, a następnie – co 12 tygodni.
- Źródła danych: publikacja O'Donnell 2023a (publikacja główna prezentująca wyniki skuteczności i bezpieczeństwa, DCO 10.06.2022 + metodyka badania, publikacja Milowsky 2024 (ocena PROs, DCO 10.06.2022), doniesienie konferencyjne Friedlander 2023a z prezentacją Friedlander 2023b (analiza uaktualniona, około 3 miesiące dłuższy okres obserwacji, DCO 16.09.2022), pełny protokół badania EV-103, wersja 10 (załącznik do publikacji O'Donnell 2023a), dokumenty EPAR Keytruda 2024 i EPAR Padcev 2024 (informacje uzupełniające, niedostępne w pozostałych źródłach)

14.10 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

14.10.1 Badanie EV-302

Tabela 109. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, przeżycie całkowite (OS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-302	
Oceniane porównanie	EV+P vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	OS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,47 (95% CI: 0,38; 0,58)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do 2 grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją: możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatiną (tak vs nie), ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥10] vs niska [CPS <10]), obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, za pomocą systemu komputerowego (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Ogółem raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia personelu medycznego
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn występujących również w rzeczywistej praktyce klinicznej, np. wystąpienia AEs (redukcja dawki, wstrzymanie dawki).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna. Odsetki pacjentów utraczonych z obserwacji z powodu wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu lub z innej przyczyny były niskie i zbliżone w obu ramionach badania (odpowiednio 2,7% vs 3,2% oraz 0,5% vs 0,2%; łącznie 3,2% vs 3,4%). W analizie OS uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Istnieje jedna metoda pomiaru tego punktu końcowego.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Częściowo tak	Analizy z podziałem na grupy interwencyjną i kontrolną do momentu zamknięcia bazy danych były dokonywane wyłącznie w ramach monitorowania bezpieczeństwa, na potrzeby niezależnej komisji monitorującej (IDMC; ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i>), przez zewnętrznego usługodawcę.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	Obiektywny punkt końcowy (zgon, bez względu na jego przyczynę).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Nie - ocena zgonów bez względu na przyczynę, jedna metoda pomiaru.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dostępny jest tylko jeden wynik, pochodzący z opublikowanej w pełnotekstowym artykule analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV+P nad CTH.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 110. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-302	
Oceniane porównanie	EV+P vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	PFS	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,45 (95% CI: 0,38; 0,54)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do 2 grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją: możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatiną (tak vs nie), ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥10] vs niska [CPS <10]), obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, za pomocą systemu komputerowego (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Ogółem raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia personelu medycznego
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn występujących również w rzeczywistej praktyce klinicznej, np. wystąpienia AEs (redukcja dawki, wstrzymanie dawki).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna. Odsetki pacjentów utraczonych z obserwacji z powodu wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu lub z innej

przyczyny były niskie i zbliżone w obu ramionach badania (odpowiednio 2,7% vs 3,2% oraz 0,5% vs 0,2%; łącznie 3,2% vs 3,4%). W analizie PFS uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Oceny PFS jako I-rzędowego punktu końcowego dokonywała niezależna komisja, która pozostawała zaslepią względem przypisania pacjenta do grupy (BICR; ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny progresji użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dostępny jest tylko jeden wynik, pochodzący z opublikowanej w pełnotekstowym artykule analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV+P nad CTH.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 111. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, odpowiedź na leczenie (ORR).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-302	
Oceniane porównanie	EV+P vs CTH	

Oceniany punkt końcowy		ORR
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		RR = 1,52 (95% CI: 1,35; 1,72); NNT = 5 (95% CI: 4; 6)
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokoł badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do 2 grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją: możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatiną (tak vs nie), ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥10] vs niska [CPS <10]), obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, za pomocą systemu komputerowego (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Ogółem raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia personelu medycznego
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn występujących również w rzeczywistej praktyce klinicznej, np. wystąpienia AEs (redukcja dawki, wstrzymanie dawki).
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów, u których możliwa była ocena odpowiedzi, w grupach zgodnych z wynikiem randomizacji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Obserwacja pacjentów w badaniu była w wysokim stopniu kompletna. Odsetki pacjentów utraconych z obserwacji z powodu wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu lub z innej przyczyny były niskie i zbliżone w obu ramionach badania (odpowiednio 2,7% vs 3,2% oraz 0,5% vs 0,2%; łącznie 3,2% vs 3,4%). W analizie ORR uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, u których ocena odpowiedzi była możliwa do przeprowadzenia.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny odpowiedzi na leczenie użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Oceny ORR jako I-rzędowego punktu końcowego dokonywała niezależna komisja, która pozostawała zaślepiona względem przypisania pacjenta do grupy (BICR; ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>).
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Do oceny odpowiedzi użyto powszechnie stosowanych i wiarygodnych kryteriów RECIST v1.1.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dostępny jest tylko jeden wynik, pochodzący z opublikowanej w pełnotekstowym artykule analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV+P nad CTH.
Ogółem		
Niskie		

Tabela 112. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-302	
Oceniane porównanie	EV+P vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,17)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do 2 grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją: możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatiną (tak vs nie), ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥ 10] vs niska [CPS < 10]), obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, za pomocą systemu komputerowego (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Ogółem raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia personelu medycznego
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn występujących również w rzeczywistej praktyce klinicznej, np. wystąpienia AEs (redukcja dawki, wstrzymanie dawki).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT, uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu i odpowiedzieli na pytania w kwestionariuszu <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> (BPI-SF) wymaganych do oceny TTPP; analiza w grupach zgodnych z randomizacją.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo nie	W analizie TTPP uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu i odpowiedzieli na pytania w kwestionariuszu BPI-SF wymaganych do oceny TTPP: 374 (84,6%) vs 355 (80,0%), odpowiednio w grupach EV+P vs CTH (15,4% vs 20,0% pacjentów nie odpowiedziało na odpowiednie pytania, bądź nie było to możliwe z uwagi na wcześniejszy zgon)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Częściowo nie	Obserwacje pacjentów, którzy zmarli przed progresją dolegliwości bólowych cenzorowano w dniu ostatniej oceny w BPI-SF.
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Z uwagi na znaczące wskaźniki śmiertelności i różnice w OS pomiędzy ramionami badania (lepsze OS w grupie EV+P), możliwe jest zakłócenie wyniku oceny TTPP, wynikające z uwzględnienia w

		ocenie wyłącznie stanu pacjentów przeżywających.
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	Z uwagi na znaczące wskaźniki śmiertelności i różnice w OS pomiędzy ramionami badania (lepsze OS w grupie EV+P), możliwe jest zakłócenie wyniku oceny TTPP, wynikające z uwzględnienia w ocenie wyłącznie stanu pacjentów przeżywających.
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Do oceny dolegliwości bólowych użyto walidowanego kwestionariusza <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> (BPI-SF)
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był jeden wynik TTPP, oszacowany zgodnie z protokołem.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dostępny jest tylko jeden wynik, pochodzący z opublikowanej w pełnotekstowym artykule analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV+P nad CTH.
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 113. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EV-302	
Oceniane porównanie	EV+P vs CTH	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	TEAEs: ogółem - RR = 1,01 (95% CI: 1,00; 1,02); w ≥ 3 stopniu nasilenia - RR = 0,93 (95% CI: 0,86; 1,00), NNT = 18 (95% CI: 9; 740); ciężkie - RR = 1,28 (95% CI: 1,10; 1,49), NNH = 10 (95% CI: 6; 23); prowadzące do zgonu - RR = 1,34 (95% CI: 0,68; 2,63);	

		TRAEs: ogółem - 1,01 (95% CI: 0,99; 1,04); w ≥ 3 stopniu nasilenia - RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,89), NNT = 8 (95% CI: 6; 14); ciężkie - RR = 1,41 (95% CI: 1,11; 1,80), NNH = 13 (95% CI: 8; 41); prowadzące do zgonu - RR = 0,98 (95% CI: 0,25; 3,91).
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do 2 grup, w stosunku 1:1, ze stratyfikacją: możliwość kwalifikacji do leczenia cisplatiną (tak vs nie), ekspresja PD-L1 w badaniu IHC (wysoka [CPS ≥ 10] vs niska [CPS < 10]), obecność przerzutów w wątrobie (tak vs nie)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja centralna, za pomocą systemu komputerowego (system IRT; ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Ogółem raportowane charakterystyki wyjściowe były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie EV+P nieco większy (liczbowo) niż w grupie CTH był wyjściowy udział pacjentów z guzem pierwotnym umiejscowionym w górnych drogach moczowych (30,5% vs 23,4%).
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia pacjentów
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Brak zaślepienia personelu medycznego
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Częściowo nie	Zmiany w stosowaniu interwencji wynikały z przyczyn występujących również w rzeczywistej praktyce klinicznej, np. wystąpienia AEs (redukcja dawki, wstrzymanie dawki).
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Częściowo tak	Analiza PP (zgodnie z otrzymanym leczeniem), uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W analizie SAF uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek ilość leku w badaniu, odpowiednio 440 (99,5%) vs 433 (97,5%) w grupach EV+P vs CTH.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W badaniu zastosowano standardową metodologię oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych, z oceną nasilenia toksyczności wg powszechnie stosowanych kryteriów <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (wersja 4.03).
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna w obu porównywanych grupach.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Ocena zdarzeń niepożądanych nie była zaślepiona.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	Wiedza o zastosowanej interwencji wpływała na ocenę związku wystąpienia danego AE z leczeniem i przypisanie do konkretnego leku (ocena TRAEs).
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Profil bezpieczeństwa każdego z leków stosowanych w badaniu (EV, pembrolizumab, cisplatyna lub karboplatyna, gemcytabina) był znany na podst. stosowania we wcześniej zarejestrowanych wskazaniach, wobec czego istniały obiektywne przesłanki do kwalifikacji poszczególnych AEs jako związanych lub nie związanych z działaniem danego leku.
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane dotyczące przeprowadzonych analiz statystycznych były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Analiza opisowa, brak różnych wariantów oszacowań.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	Dostępny jest tylko jeden wynik, pochodzący z opublikowanej w pełnotekstowym artykule analizy śródkresowej zaplanowanej w protokole, która spełniła predefiniowane w protokole warunki uznania wyników za końcowe (ang. <i>final</i>) na podstawie wykazanej przewagi EV+P nad CTH.
Ogółem		
Średnie		

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu, kontakt ze Zleceniodawcą
	wyszukiwanie systematyczne, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT, ocena jakości badań pierwotnych, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
	wyszukiwanie systematyczne, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań bez randomizacji, ocena jakości badań pierwotnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT, podsumowanie wyników, dyskusja, ograniczenia
	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu, kontakt ze Zleceniodawcą

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed...	39
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	39
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	39
Tabela 4. Kryteria PICOS zastosowane w przeglądzie systematycznym badań pierwotnych.....	40
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie domen uznanych za kluczowe)†.	46
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania enfortumabu wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (EV+P) w I linii leczenia chorych z neresekcyjnym/przerzutowym rakiem urotelialnym (Ia/mUC).	47
Tabela 7. Badania z randomizacją – uwzględnione źródła danych, EV+P vs CTH: EV-302.	65
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.	67
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniach z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.....	69
Tabela 10. Ocena jakości badań z randomizacją w skali Jadad, EV+P vs CTH: EV-302.	71
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> , EV+P vs CTH: EV-302.....	71
Tabela 12. Kryteria selekcji pacjentów do badań z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.....	74
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach z randomizacją (populacje ITT), EV+P vs CTH: EV-302.	77
Tabela 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach RCT włączonych do przeglądu.	80
Tabela 15. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – stosowane leki, schematy dawkowania, premedykacja i najważniejsze zasady modyfikacji dawek; EV+P vs CTH: EV-302.	87
Tabela 16. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – mediany czasu trwania leczenia i liczby podanych cykli; EV+P vs CTH: EV-302.....	89
Tabela 17. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – kolejne terapie przeciwnowotworowe; EV+P vs CTH: EV-302.	90
Tabela 18. Charakterystyka interwencji w badaniach z randomizacją – kolejne terapie przeciwnowotworowe w podgrupie pacjentów kwalifikujących i niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; EV+P vs CTH: EV-302 (<i>Bedke 2024, Van Der Heijden 2024</i>).	92
Tabela 19. Definicje punktów końcowych skuteczności w badaniach z randomizacją, EV+P vs CTH: EV-302.	93
Tabela 20. Przeżycie całkowite (OS) – populacja ITT; EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	96
Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS) – analiza wrażliwości; EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	97
Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym; EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	98

Tabela 23. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji EV w dalszej linii leczenia; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	100
Tabela 24. Przeżycie całkowite (OS) – analiza w pozostałych podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	101
Tabela 25. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – populacja ITT; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	108
Tabela 26. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza wrażliwości; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	109
Tabela 27. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji awelumabu w leczeniu podtrzymującym; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	110
Tabela 28. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza w podgrupie pacjentów randomizowanych po rejestracji EV w dalszej linii leczenia; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	111
Tabela 29. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza w pozostałych podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	112
Tabela 30. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR) i najlepsza odpowiedź na leczenie (BOR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – populacja RES; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	119
Tabela 31. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	121
Tabela 32. Mediana wartości wskaźnika <i>H-score</i> (ekspresja nektyny-4 w tkance guza) w zależności od wyników oceny odpowiedzi – ocena w populacji pacjentów, w przypadku których możliwa była ocena ekspresji nektyny-4, analiza eksploracyjna; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	127
Tabela 33. Całkowita odpowiedź na leczenie (CR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – populacja RES; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	127
Tabela 34. Odpowiedź całkowita (CR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	128
Tabela 35. Kontrola choroby (DCR) odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – populacja RES; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	129
Tabela 36. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	130
Tabela 37. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	131
Tabela 38. Czas trwania całkowitej odpowiedzi na leczenie (DoCR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną całkowitą odpowiedzią na leczenie; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	132
Tabela 39. Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) – populacja RES, pacjenci z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	133
Tabela 40. Czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP); mediana okresu obserwacji 17,2 mies. – populacja oceny PROs (BPI-SF, pytania 3 i 7); EV+P vs CTH; badanie EV-302.	134
Tabela 41. Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu – populacja oceny PROs (BPI-SF, pytanie 3); EV+P vs CTH; badanie EV-302.	135

Tabela 42. Zmiana nasilenia najgorszego bólu w 26 tygodniu – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	136
Tabela 43. Czas do potwierdzonego pogorszenia jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL – populacja oceny PROs (EORTC QLQ-C30); EV+P vs CTH; badanie EV-302.	138
Tabela 44. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL – populacja oceny PROs (EORTC QLQ-C30); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	139
Tabela 45. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w 26 tygodniu – analiza w podgrupach; EV+P vs CTH; badanie EV-302.	141
Tabela 46. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w domenach funkcjonalnych – populacja oceny PROs (EORTC QLQ-C30); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	143
Tabela 47. [REDACTED].....	
[REDACTED].....	145
Tabela 48. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) wg ciężkości, nasilenia, konsekwencji i związku z leczeniem – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>Powles 2024a, EPAR Padcev 2024, EPAR Keytruda 2024</i>).	147
Tabela 49. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs), odnotowane u $\geq 10\%$ pacjentów w grupie EV+P, wg MedDRA SOC i PT – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>EPAR Padcev 2024</i>).	150
Tabela 50. [REDACTED].....	154
Tabela 51. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) odnotowane w 3 lub 4 stopniu nasilenia u $\geq 3\%$ pacjentów w grupie EV+P, wg MedDRA SOC i PT – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>EPAR Padcev 2024</i>).	154
Tabela 52. [REDACTED].....	157
Tabela 53. Ciężkie TEAEs (SAEs), odnotowane u $\geq 1\%$ pacjentów w grupie EV+P – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>EPAR Padcev 2024</i>).	159
Tabela 54. TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, obserwowane u $>1\%$ pacjentów w grupie EV+P – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>EPAR Keytruda 2024</i>).	161
Tabela 55. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u $\geq 20\%$ chorych lub u $\geq 5\%$ chorych w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>Powles 2024a</i>).	163
Tabela 56. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) w ≥ 3 stopniu nasilenia – populacja SAF; analiza w wydłużonym okresie obserwacji; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (<i>Powles 2025</i>).	166

Tabela 57. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia, obserwowane u $\geq 20\%$ chorych u pacjentów w grupie EV+P – populacja SAF; zestawienie częstości w grupie EV+P w dostępnych okresach obserwacji; badanie <i>EV-302 (Powles 2025)</i>	167
Tabela 58. Zgony związane z leczeniem – populacja SAF; analiza w wydłużonym okresie obserwacji; EV+P vs CTH; badanie <i>EV-302 (Powles 2025)</i>	168
Tabela 59. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) prowadzące do przerwania leczenia, obserwowane u $\geq 1\%$ pacjentów w którejkolwiek z porównywanych grup – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie <i>EV-302 (Powles 2024a, EPAR Keytruda 2024)</i>	168
Tabela 60. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs), zdefiniowane dla EV – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie <i>EV-302 (Powles 2024a)</i>	171
Tabela 61. Zdarzenia niepożądane odnotowane w okresie leczenia, będące przedmiotem specjalnego monitorowania (AESIs), zdefiniowane dla pembrolizumabu – populacja SAF; EV+P vs CTH; badanie <i>EV-302 (Powles 2024a)</i>	173
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się lub nie kwalifikujących się do leczenia cisplatyną; badanie <i>EV-302 (Bedke 2024, Van Der Heijden 2024d)</i>	176
Tabela 63. Immunogenność EV, obecność przeciwciał przeciwleukowych (ADA) w grupie EV+P – populacja SAF, pacjenci z dostępnymi próbkami; badanie <i>EV-302 (EPAR Padcev 2024)</i>	177
Tabela 64. Charakterystyka metodyki dla kohort DE/A i K badania <i>EV-103</i> ; EV+P (<i>Hoimes 2023, O'Donnell 2023a</i>).	181
Tabela 65. Źródła danych prezentujące dane dla kohort DE/A i K badania <i>EV-103</i>	182
Tabela 66. Przepływ pacjentów w badaniach; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie <i>EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)</i>	186
Tabela 67. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do kohort DE/A i K badania <i>EV-103 (O'Donnell 2023a, Hoimes 2023)</i>	188
Tabela 68. Charakterystyka kliniczna i demograficzna włączonych osób; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie <i>EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a, Milowsky 2024, EPAR Keytruda 2024)</i>	192
Tabela 69. Charakterystyka stosowanych interwencji; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie <i>EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a)</i>	196
Tabela 70. Ekspozycja na leczenie; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie <i>EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)</i>	200
Tabela 71. Kolejne terapie przeciwnowotworowe; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie <i>EV-103 (Gupta 2023, Rosenberg 2024b)</i>	200
Tabela 72. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie skuteczności (<i>Hoimes 2023, O'Donnell 2023a</i>).	202
Tabela 73. Odpowiedź na leczenie; ocena BICR; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie <i>EV-103 (Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b)</i>	205

Tabela 74. Odpowiedź na leczenie; ocena BICR; analiza w podgrupach; EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (O'Donnell 2023a).....	207
Tabela 75. Odpowiedź na leczenie; ocena badacza; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, EPAR Padcev 2024, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b).....	208
Tabela 76. Odpowiedź na leczenie; ocena badacza; analiza w podgrupach; EV+P; kohorta DE/A, badanie EV-103 (Hoimes 2023).....	209
Tabela 77. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b).....	211
Tabela 78. Przeżycie całkowite (OS); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Gupta 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b).	213
Tabela 79. Średnia zmiana jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).....	215
Tabela 80. Średnia zmiana jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza BPI-SF w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).	218
Tabela 81. Stosowanie leków opioidowych, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).	219
Tabela 82. Czas do uzyskania stabilnej poprawy jakości życia na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i BPI-SF, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).....	219
Tabela 83. Zmiana nasilenia najgorszego bólu na podstawie kwestionariusza BPI-SF w okresie do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).	221
Tabela 84. Ogólna jakość życia oceniana na podstawie kwestionariusza EQ-VAS, EV+P; kohorta K, badanie EV-103 (Milowsky 2024).	222
Tabela 85. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b, Friedlander 2021a, Friedlander 2021b).	223
Tabela 86. Najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs); EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).....	226
Tabela 87. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) dla EV, związane z leczeniem; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).....	230
Tabela 88. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania dla pembrolizumabu, odnotowane w okresie leczenia; EV+P; kohorty DE/A i K, badanie EV-103 (Hoimes 2023, Rosenberg 2024a, Rosenberg 2024b, O'Donnell 2023a, Friedlander 2023a, Friedlander 2023b).	236
Tabela 89. Działania niepożądane u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem (ChPL Padcev 2024).....	241
Tabela 90. Identyfikacja badań w toku w rejestrach badań klinicznych – kwerendy i liczby trafień.	249

Tabela 91. Badania w toku oceniające enfortumab wedotyny w skojarzeniu z pembrolizumabem w docelowej populacji pacjentów z nieresekcyjnym/przerzutowym rakiem urotelialnym.	249
Tabela 92. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	291
Tabela 93. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	293
Tabela 94. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	293
Tabela 95. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	294
Tabela 96. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	294
Tabela 97. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	295
Tabela 98. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	295
Tabela 99. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	296
Tabela 100. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	296
Tabela 101. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	298
Tabela 102. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w analizie klinicznej, w skali AMSTAR 2.	308
Tabela 103. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	324
Tabela 104. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	324
Tabela 105. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	324
Tabela 106. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-302.	326
Tabela 107. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-103, kohorta DE/A.	339
Tabela 108. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania EV-103, kohorta K.	354
Tabela 109. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, przeżycie całkowite (OS).	371
Tabela 110. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).	373
Tabela 111. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, odpowiedź na leczenie (ORR).	374
Tabela 112. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, czas do progresji dolegliwości bólowych (TTPP).	376
Tabela 113. Wyniki oceny RoB2 – badanie EV-302, bezpieczeństwo.	378

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	63
Wykres 2. Graficzne podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach z randomizacją przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> , EV+P vs CTH: EV-302.....	73
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup; analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	106
Wykres 4. Przeżycie całkowite (OS) – analiza podgrup; analiza w wydłużonym okresie obserwacji (data odcięcia: 08.08.2024 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	107
Wykres 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza podgrup; analiza główna (data odcięcia: 08.08.2023 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	117
Wykres 6. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), ocena BICR – analiza podgrup; analiza w wydłużonym okresie obserwacji (data odcięcia: 08.08.2024 r.); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	118
Wykres 7. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza podgrup, korzyść względna (RR); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	125
Wykres 8. Odpowiedź na leczenie ogółem (ORR); odpowiedzi potwierdzone, ocena BICR – analiza podgrup, bezwzględna różnica korzyści (RD); EV+P vs CTH; badanie EV-302.....	126
Wykres 9. Zmiana nasilenia najgorszego bólu (BPI-SF, pytanie 3) w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – populacja oceny PROs; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 11).....	136
Wykres 10. Zmiana nasilenia najgorszego bólu (BPI-SF, pytanie 3) w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa z bólem wyjściowo silnym lub umiarkowanym; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 12).....	137
Wykres 11. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – populacja oceny PROs; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 13).....	140
Wykres 12. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa z bólem wyjściowo silnym lub umiarkowanym; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 14).....	142
Wykres 13. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 14).....	142
Wykres 14. Zmiana jakości życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 wg wskaźnika GHS/QoL w kolejnych punktach czasowych obserwacji, do 26 tygodnia od rozpoczęcia leczenia – podgrupa pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną; EV+P vs CTH; badanie EV-302 (źródło wykresu: Gupta 2024b, s. 14).....	143

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Padcev 2025** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Padcev® (enfortumab wedotyny) w skojarzeniu z pembrolizumabem, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na raka urotelialnego nieresekcyjnego lub z przerzutami. Wersja 1.0. Kraków 2025
- Bantounou 2023** Bantounou MA, Plascevic J, MacDonald L, Wong MC, O'Connell N, Galley HF. Enfortumab vedotin and pembrolizumab as monotherapies and combination treatment in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A narrative review. *Curr Urol* 2023; 17(4):271-279. DOI:10.1097/CU9.000000000000204
- Bedke 2024** Bedke J, Van Der Heijden MS, Powles T, Valderrama BP, Kikuchi E, Iyer G, Vulsteke C, Swami U, Castellano D, Sarwar N, Drakaki A, Hoffman-Censits JH, Arafat W, Andabekov T, Li J-R, Lu Y-T, Yu X, Shetty A, Moreno BH, Gupta S. Enfortumab vedotin (EV) with pembrolizumab (P) versus chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Analysis of cisplatin (cis)-eligible population from EV-302/KEYNOTE-A39. *J Clin Oncol* 2024; 42(16).
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brave 2024** Brave MH, Maguire WF, Weinstock C, Zhang H, Gao X, Li F, Yu J, Fu W, Zhao H, Pierce WF, Chang E, Dinin J, Fiero MH, Rahman NA, Tang S, Pazdur R, Kluetz PG, Amiri-Kordestani L, Suzman DL. FDA Approval Summary: Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2024 Nov 1;30(21):4815-4821. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1393. PMID: 39230571; PMCID: PMC11530298.
- CEA TR 2025** Cost-effectiveness analysis of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab for untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Technical report, EV-302 DCO2. PRECISION AQ. Version 1, January 17, 2025. Dokument niepublikowany, udostępniony przez Zleceniodawcę analizy (dane poufne).
- Cerrato 2024** Cerrato C, Crocero F, Marchioni M, Giannarini G, Gupta S, Albiges L, Brouwer O, Albersen M, Fankhauser C, Grimm MO, Gandaglia G, Roupert M, Mir MC. Effect of Sex on the Oncological Outcomes in Response to Immunotherapy and Antibody-drug Conjugates in Patients with Urothelial and Kidney Cancer: A Systematic Review and a Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2024; 7(5):1005-1014. DOI:10.1016/j.euo.2024.03.014
- Cersosimo 2024** Cersosimo RJ. Targeted and immunotherapy for the management of advanced urothelial carcinoma of the bladder. *Am J Health Syst Pharm* 2024. DOI:10.1093/ajhp/zxae090
- ChPL Keytruda 2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda z dnia 31.01.2025 r. (procedura EMEA/H/C/003820/IB/0164; opublikowano na portalu EMA 06.02.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- ChPL Padcev 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Padcev z dnia 05.12.2024 r. (procedura EMEA/H/C/005392/II/0021/G; opublikowano na portalu EMA 17.01.2025 r.). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Costa de Padua 2022** Padua TC, Moschini M, Martini A, Pederzoli F, Nocera L, Marandino L, Raggi D, Briganti A, Montorsi F, Necchi A. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of

- metastatic urothelial cancer: A scoping review. *Urol Oncol* 2022; 40(10):413-423. DOI:10.1016/j.urolonc.2022.07.006
- Daher 2024** Daher R, Ruplin A, Gupta S, Spiess PE, Kamat AM, Cigliola A, Tateo V, Mercinelli C, Grivas P, Necchi A. The spectrum of cutaneous toxicities related to novel genitourinary cancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 200. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104420
- Di Civita 2024** Di Civita MA, Torchia A, Santini D, Marinelli D, Magro V, Cerro M, Pappalardo L, Maltese G, Santamaria F, Zacco L, Buccilli D, Dehghanpour A, Speranza I, Sciarra A, Panebianco V, Roberto M. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic Review and Individual Patient Data (IPD) Meta-Analysis. *Curr Oncol* 2024; 31(8):4713-4727. DOI:10.3390/curroncol31080352
- Domb 2024** Domb C, Garcia JA, Barata PC, Mendiratta P, Rao S, Brown JR. Systematic review of recent advancements in antibody-drug and bicycle toxin conjugates for the treatment of urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2024; 16:17562872241249073. DOI:10.1177/17562872241249073
- Eisenhauer 2008** 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, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
- EMA Keytruda 2025** European Medicines Agency. Keytruda (pembrolizumab).
Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- EMA Padcev 2025** European Medicines Agency. Padcev (enfortumab vedotin).
Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- EMA PRAC 2024** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 28-31 October 2024
. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- EMA PRAC 2025a** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- EMA PRAC 2025b** European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 13 - 16 January 2025. Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2025_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- EPAR Keytruda 2024** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Keytruda. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0150
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.
- EPAR Padcev 2024** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Padcev. International non-proprietary name: Enfortumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/005392/II/0013.

	Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/padcev Data ostatniego dostępu: 19.12.2024 r.
EudraVigilance 2025	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostęp online pod adresem: https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
FAERS 2025	FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
FDA 2022	U.S. Food and Drug Administration. Resources for Information Approved Drugs. FDA approves nivolumab for adjuvant treatment of urothelial carcinoma. Content current as of: 02/01/2022. Dostęp online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-nivolumab-adjuvant-treatment-urothelial-carcinoma Data ostatniego dostępu: 31.03.2025 r.
FDA 2023	U.S. Food and Drug Administration. Resources for Information Approved Drugs. FDA grants accelerated approval to enfortumab vedotin-ejfv with pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Content current as of: 04/03/2023. Dostęp online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-enfortumab-vedotin-ejfv-pembrolizumab-locally-advanced-or-metastatic Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
FDA 2024	U.S. Food and Drug Administration. April - June 2023 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Content current as of: 08/28/2024. Dostęp online pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
FDA Label Keytruda 2025	U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Keytruda. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Revised: 03/2025. Dostęp online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
FDA Label Padcev 2025	U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Padcev. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Revised: 02/2025. Dostęp online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
Friedlander 2021a	Friedlander TW, Milowsky MI, Bilen MA, Srinivas S, McKay RR, Flaig TW, et al. Study EV-103: Update on durability results and long term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). J Clin Oncol 2021;39(15_suppl):4528.
Friedlander 2021b	Friedlander TW, Milowsky MI, Bilen MA, Srinivas S, McKay RR, Flaig TW, et al. Study EV-103: Update on durability results and long term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first line locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Poster zaprezentowany podczas konferencji ASCO Virtual Congress; 4–8.06.2021; dostępny online: https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/196725/poster
Friedlander 2023a	Friedlander TW, Milowsky MI, O'Donnell PH, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N, Moon HH, McKay RR, Bilen MA, Borchiellini D, lafolla M, Carret AS, Yu Y, Guseva M, Kataria RS, Rosenberg JE. Enfortumab vedotin (EV) with or without pembrolizumab (P) in patients (pts) who are cisplatin-ineligible with previously untreated locally advanced or metastatic

- urothelial cancer (la/mUC): Additional 3-month follow-up on cohort K data. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41 (Suppl. S16), 4568.
- Friedlander 2023b** Friedlander TW, Milowsky MI, O'Donnell PH, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N, Moon HH, McKay RR, Bilen MA, Borchiellini D, Iafoffa M, Carret AS, Yu Y, Guseva M, Kataria RS, Rosenberg JE. Enfortumab vedotin (EV) with or without pembrolizumab (P) in patients (pts) who are cisplatin-ineligible with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Additional 3-month follow-up on cohort K data. Prezentacja przedstawiona podczas konferencji ASCO; Chicago, Illinois, USA; 2–6.06.2023 r., udostępniona przez Zleceniodawcę analizy.
- Gasperi 2024** Gasperi L, Del Bono L, Ossato A, Giunta EF, Messori A, Damuzzo V. A Head-to-Head Comparison of the First-Line Treatments for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: Is There Still a Role for Chemotherapy?. *Cancers (Basel)* 2024; 16(13). DOI:10.3390/cancers16132400
- Gupta 2023** Gupta S, Rosenberg JE, McKay RR, Flaig TW, Petrylak DP, Hoimes CJ, Friedlander TW, Bilen MA, Srinivas S, Burgess EF, Merchan JR, Tagawa ST, Brown JR, Yu Y, Carret AS, Wirtz H, Guseva M, Homet Moreno B, Milowsky MI. Study EV-103 dose escalation/cohort A: Long-term outcome of enfortumab vedotin + pembrolizumab in first-line (1L) cisplatin-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) with nearly 4 years of follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2023, 41 (Suppl. S16), 4505.
- Gupta 2024a** Gupta S, Loriot Y, Van Der Heijden MS, Bedke J, Valderrama BP, Kikuchi E, Flechon A, Petrylak DP, De Santis M, Galsky MD, Lee JL, Swami U, Sridhar SS, De Giorgi U, Wright P, Lu YT, Guan X, Dillon R, Moreno BH, Powles T. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) versus platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *J Clin Oncol* 2024; 42(16).
- Gupta 2024b** Gupta S, Loriot Y, Van Der Heijden MS, Bedke J, Valderrama BP, Kikuchi E, Flechon A, Petrylak DP, De Santis M, Galsky MD, Lee JL, Swami U, Sridhar SS, De Giorgi U, Wright P, Lu YT, Guan X, Dillon R, Moreno BH, Powles T. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) versus platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). Prezentacja przedstawiona podczas konferencji American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, Illinois, USA; 03.06.2024 r., udostępniona przez Zleceniodawcę analizy.
- Higgins 2024** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hinojosa-Gonzalez 2024** Hinojosa-Gonzalez DE, Saffati G, Salgado-Garza G, Patel S, Kronstedt S, Jones JA, Taylor JM, Yen AE, Slawin JR. Novel therapeutic regimens in previously untreated metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and bayesian network meta-analysis. *Urol Oncol* 2024; 42(11):361-369. DOI:10.1016/j.urolonc.2024.07.006
- Hoimes 2023** Hoimes CJ, Flaig TW, Milowsky MI, Friedlander TW, Bilen MA, Gupta S, Srinivas S, Merchan JR, McKay RR, Petrylak DP, Sasse C, Moreno BH, Yu Y, Carret AS, Rosenberg JE. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41(1):22-31. DOI:10.1200/JCO.22.01643
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- KE Keytruda 2024** Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Keytruda. Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.

- KE Opdivo 2025** Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Opdivo.
Dostęp online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1014.htm>
Data ostatniego dostępu: 31.03.2025 r.
- KE Padcev 2024** Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information: Padcev. Dostęp on-line pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1615.htm>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- Kikuchi 2024** Kikuchi E, van der Heijden MS, Perez Valderrama B, et. al. 269O Enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Pan-Asian subgroup analysis from EV-302/KEYNOTE-A39. *Annals of Oncology*, Volume 35, S1507 - S1508.
- Lavoie 2021** Lavoie JM, Sridhar SS, Ong M, North S, Alimohamed N, McLeod D, Eigl BJ. The Rapidly Evolving Landscape of First-Line Targeted Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic Review. *Oncologist* 2021; 26(8):e1381-e1394. DOI:10.1002/onco.13827
- Liang 2024** Liang W, Huang S, Huang Y, Huang M, Li C, Liang Y, Pang L. Efficacy and safety of first-line immunotherapy-containing regimens compared with chemotherapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol* 2024; 14. DOI:10.3389/fonc.2024.1453338
- Liang 2025** Liang W, Wang Z, Huang Z, Huang Y, Li C, Liang Y, Huang M, Zhang D, Li C. Effectiveness and safety of PD-1/L1 inhibitors as first-line therapy for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma who are ineligible for platinum-based chemotherapy: a meta-analysis. *Front Immunol* 2025; 16:1430673. DOI:10.3389/fimmu.2025.1430673
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Maiorano 2024** Maiorano BA, Di Maio M, Cerbone L, Maiello E, Procopio G, Roviello G. Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2024; 7(3):E241215. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.1215
- Milowsky 2024** Milowsky MI, O'Donnell PH, Hoimes CJ, Petrylak DP, Flaig TW, Moon HH, Friedlander TW, Mar N, McKay RR, Srinivas S, Gravis G, Ramamurthy C, Bupathi M, Bracarda S, Wright P, Hepp Z, Carret AS, Yu Y, Dillon R, Kataria R, Beaumont JL, Purnajo I, Rosenberg JE. Patient-Reported Outcomes in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Ineligible for Cisplatin and Treated With First-Line Enfortumab Vedotin Alone or With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2024; 42(12):1403-1414. DOI:10.1200/JCO.23.01547
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
- Monteiro 2024** Monteiro FSM, Soares A, Mollica V, Leite CA, Carneiro APCD, Rizzo A, Bourlon MT, Sasse AD, Santoni M, Gupta S, Massari F. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 196. DOI:10.1016/j.critrevonc.2024.104321
- MZ 18/12/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka

- spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/10/2023** Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2023-11-01. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- O'Donnell 2023a** O'Donnell PH, Milowsky MI, Petrylak DP, Hoimes CJ, Flaig TW, Mar N, Moon HH, Friedlander TW, McKay RR, Bilen MA, Srinivas S, Burgess EF, Ramamurthy C, George S, Geynisman DM, Bracarda S, Borchellini D, Geoffrois L, Maroto Rey JP, Ferrario C, Carret AS, Yu Y, Guseva M, Homet Moreno B, Rosenberg JE. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2023; 41(25):4107-4117. DOI:10.1200/JCO.22.02887
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Powles 2020** Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383 (13):1218–30.
- Powles 2023** Powles, T.B., et al., 2023b. LBA6 EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Ann. Oncol.* 34, S1340
- Powles 2024a** Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, Iyer G, Vulsteke C, Park SH, Shin SJ, Castellano D, Fornarini G, Li JR, Gümüş M, Mar N, Lorient Y, Fléchon A, Duran I, Drakaki A, Narayanan S, Yu X, Gorla S, Homet Moreno B, van der Heijden MS. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(10):875-888. DOI:10.1056/NEJMoa2312117
- Powles 2024b** Powles TB; van der Heijden MS, B; Gupta S; Perez Valderrama B, Galsky MD, Bedke J; Kikuchi E; Hoffman-Censits J; Maroto Rey JP, Vulsteke C, Iyer G; Swami U; Shin SJ, Rodriguez-Vida A, Wozniak M, Homer Moreno B, Lu J, Yu C, Hogdal L, Lorient Y. 1966MO EV-302: Exploratory analysis of nectin-4 expression and response to 1L enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Annals of Oncology*, Volume 35, S1137 - S1138.
- Powles 2025** Powles T, Van Der Heijden MS, Lorient Y, et. al. EV-302: Updated analysis from the phase 3 global study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *JCO* 43, 664-664(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.664. Prezentacja z tego wystąpienia została udostępniona przez Zleceniodawcę analizy.
- Rosenberg 2020** Rosenberg JE, Flaig TW, Friedlander TW, Milowsky MI, Srinivas S, Petrylak DP, et al. Study EV-103: Durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38: 5044.
- Rosenberg 2024a** Rosenberg JE, Petrylak DP, Flaig T, Hoimes CJ, Gupta S, O'Donnell PH, Mar N, Friedlander T, Tagawa ST, Bilen MA, Brown JR, McKay RR, Merchan JR, Srinivas S, Shetty A, Homet Moreno B, Davis G, Wirtz H, Zhu Y, Milowsky MI. 1968P Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in

cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Ann Oncol* 2024; 35:S1139-S1140.

- Rosenberg 2024b** Rosenberg JE, Petrylak DP, Flaig T, Hoimes CJ, Gupta S, O'Donnell PH, Mar N, Friedlander T, Tagawa ST, Bilen MA, Brown JR, McKay RR, Merchan JR, Srinivas S, Shetty A, Homet Moreno B, Davis G, Wirtz H, Zhu Y, Milowsky MI. 1968P Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). Poster zaprezentowany podczas konferencji ESMO Annual Meeting, 13–17.09.2024; Barcelona, Hiszpania. Dostępny online: https://pfizermedical.pfizerpro.com/api/vc/en/medical/assets/34e6e938-c405-4d35-b9bc-9201a4aca90c/ESMO_2024_Rosenberg_EV-103_DE_5Y_Poster_REVISED_2024SEP27_0.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.01.2025 r.
- Seymour 2017** Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Talukder 2023** Talukder R, Makrakis D, Grivas P, Khaki AR. The Evolving Therapeutic Landscape and Role of Enfortumab Vedotin in Advanced Urothelial Carcinoma: A Systematic Review. *US Oncol Hematol Rev* 2023; 19(1):27-34. DOI:10.17925/OHR.2023.19.1.27
- URPL 2025a** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane od 01.01.2024 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych?page=1&size=10>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- URPL 2025b** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane od 31.12.2023 r. Dostęp on-line pod adresem: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.
- Van Der Heijden 2024** Van Der Heijden MS, Gupta S, Bedke J, Valderrama BP, Kikuchi E, Iyer G, Lorient Y, Dawson NA, Hoffman-Censits JH, Mar N, Sridhar SS, Maroto-Rey P, Shin SJ, Yu EY, Duran I, Birrenkott M, Yu X, Shetty A, Bavle AA, Powles T. Enfortumab vedotin (EV) with pembrolizumab (P) versus chemotherapy (chemo) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Analysis of the cisplatin (cis)-ineligible population from EV-302/KEYNOTE-A39. *J Clin Oncol* 2024; 42(16).
- VigiAccess 2025** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostęp online pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 26.03.2025 r.

- Villacampa 2024** Villacampa G, Cresta Morgado P, Carità L, Navarro V, Pascual T, Dienstmann R. Safety and efficacy of antibody-drug conjugates plus immunotherapy in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2024; 131. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102847
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Yajima 2025** Yajima S, Hirose K, Masuda H. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2025; 8(3):e250250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2025.0250
- Yanagisawa 2025** Yanagisawa T, Mori K, Matsukawa A, Kawada T, Katayama S, Laukhtina E, Rajwa P, Quhal F, Pradere B, Fukuokaya W, Iwatani K, Pichler R, Teoh JY, Moschini M, Krajewski W, Miki J, Shariat SF, Kimura T. Novel combination therapy for platinum-eligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2025; 74(3):76. DOI:10.1007/s00262-024-03910-3
- Zhao 2024** Zhao Y, Xu X, Sun Y, Yu X, Qi Y, Dai X. Efficacy and safety of the first-line systemic treatments in patients with advanced-stage urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Front Oncol* 2024; 14:1468784. DOI:10.3389/fonc.2024.1468784