

Pembrolizumab (Keytruda®)
w skojarzeniu z enfortumabem
wedotyny w leczeniu pierwszej linii
raka urotelialnego nieoperacyjnego lub
z przerzutami

Analiza kliniczna

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	11
1 Cel analizy klinicznej.....	12
2 Analiza problemu decyzyjnego	13
3 Metody	14
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	14
3.1.1 Kryteria włączenia.....	14
3.1.2 Kryteria wykluczenia	15
3.2 Źródła danych.....	16
3.3 Strategie wyszukiwania badań	16
3.4 Selekcja informacji	19
3.5 Ocena wiarygodności badań	20
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	21
3.7 Analiza statystyczna	21
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	22
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	22
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	28
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	31
4.2.1 Metody badań randomizowanych	32
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	36
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	37
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	41
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	43
4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie	43
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	47
5 Analiza skuteczności	49
5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	50
5.2 Przeżycie całkowite (OS)	54
5.3 Odpowiedź na leczenie	57
5.4 Jakość życia	63
5.4.1 Pogorszenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF.....	63
5.4.2 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30	66
5.4.3 Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L	69
6 Analiza bezpieczeństwa	71
6.1 Zdarzenia niepożądane	73

6.1.1	Zdarzenia niepożądane łącznie	73
6.1.2	Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie	74
6.1.3	Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	75
6.1.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie	75
6.1.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie	76
6.1.6	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie	77
6.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	78
6.2.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	78
6.2.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	79
6.2.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie	84
6.2.4	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3	85
6.2.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	88
6.2.6	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie	89
6.2.7	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie	90
6.2.8	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie	91
6.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu	92
6.3.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny	92
6.3.2	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu	95
7	Dodatkowe dowody naukowe dla PEV	98
7.1	Badanie KEYNOTE-869/EV-103	98
7.1.1	Kryteria włączenia i wykluczenia	98
7.1.2	Punkty końcowe	99
7.1.3	Charakterystyka populacji	100
7.1.4	Wyniki - analiza skuteczności	102
7.1.5	Wyniki - analiza bezpieczeństwa	106
7.1.6	Podsumowanie i wnioski	110
8	Analiza efektywności praktycznej	111
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	112
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 112	
9.2	Europejska Agencja Leków	112
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	114
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	116
10	Ograniczenia	119
11	Dyskusja	122
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	131
13	Wnioski	136

14	Aneks	138
14.1	Arkusz oceny wg skali Cochrane.....	138
14.2	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	139
14.3	Spis badań włączonych	144
14.4	Spis badań wykluczonych	147
14.5	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	149
14.6	Metody statystyczny w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302	155
14.7	Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.....	156
14.8	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia - szczegółowe dane	156
14.9	Kwestionariusz BPI-SF	157
14.10	Definicja zdarzeń niepożądanych	158
14.11	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	159
	Spis rysunków.....	162
	Spis tabel	166
	Bibliografia	170

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse events of special interest</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	Combined Positive Score
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n_i/n_k	
N_i/N_k	
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	objektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PD	choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych. Na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego, jako komparatory dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem w analizowanym wskazaniu wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. **gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną**, a następnie **terapię podtrzymującą awelumabem** u pacjentów bez progresji choroby.

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 12 marca 2025 r. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (wyszukiwanie z datą odcięcia 12 marca 2025 r.). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Cochrane, a jakość opracowań wtórnych za pomocą skali AMSTAR 2.

Wyniki - dostępne dane

Do 12 marca 2025 r. w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną i karboplatyną) u pacjentów z wcześniej nieleczonych rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami (**badanie KEYNOTE-A39/EV-302**).

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych ostatecznie włączono 6 przeglądów systematycznych (Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monterio 2024, Yanagisawa 2025 i Zhao 2024). We włączonych badaniach analizowano porównanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny wśród pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (uwzględniając wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 spójne z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy). Na podstawie przedstawionych wyników opracowań wtórnych można wnioskować, że pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu ze standardową chemioterapią.

Zidentyfikowano również dwa badania dotyczące stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, których wyniki przedstawiono na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2025 roku.

Wyniki - analiza skuteczności

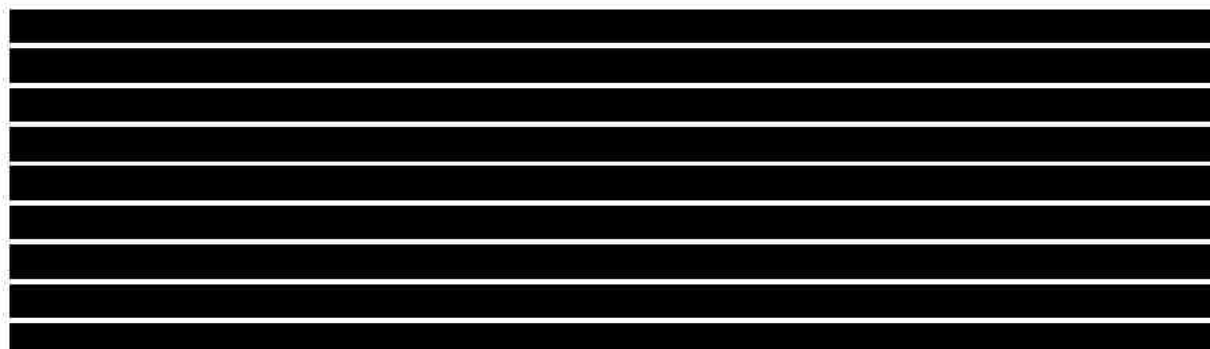
Analiza skuteczności w niniejszej analizie miała na celu porównanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Na podstawie dostępnych danych pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest terapią skuteczniejszą od chemioterapii. W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) wykazano:

- **53% zmniejszenie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny ryzyka zgonu** (HR=0,468 [95%CI: 0,376; 0,582], $p<0,00001$);
 - mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 31,5 mies. [95%: 25,4; nie osiągnięto] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 16,1 mies. [95%CI: 13,9; 18,3] w grupie chemioterapii;
- **55% zmniejszenie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny ryzyka progresji choroby lub zgonu w ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego** (HR=0,450 [95%CI: 0,38; 0,54], $p<0,00001$);
 - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,5 mies. [95%: 10,4; 16,6] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 6,3 mies. [95%CI: 6,2; 6,5] w grupie chemioterapii.

W grupie pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny obserwowano wyższy niż w grupie stosującej chemioterapię odsetek pacjentów przeżywających po 6, 12 i 24, mies. oraz wyższy odsetek pacjentów przeżywających bez progresji w tych samych punktach czasowych. W ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR) wykazano również **istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych leczonych chemioterapią częstość występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie**, zdefiniowanej jako odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa (68% vs 44%, OR=2,62 [95%CI: 1,99; 3,45], $p<0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,17; 0,30], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6]).

Wyniki przedłużonej obserwacji (mediana: 29,1 mies.) badania KEYNOTE-A39/EV-302 (abstrakt konferencyjny Powles 2025) opublikowane w lutym 2025 r. na sympozjum poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) **potwierdzają wysoką skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny**. Analiza wykazała mniejsze o 52% ryzyko progresji choroby lub zgonu w ramach oceny BICR oraz mniejsze o 49% ryzyko zgonu w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii (PFS: HR=0,48 [95%CI: 0,41; 0,57], $p<0,001$; OS: HR=0,51[95%CI: 0,43; 0,61], $p<0,001$).



W badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 60,7%/65,9% pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Zschaebitz 2025, Niedersuess-Beke 2025). W jednym z badań osiągnięta została mediana przeżycia wolnego od progresji choroby, która wyniosła 13 mies. [95%CI: 4,5; 21,5]. Wstępne wyniki tych badań są spójne z wynikami randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302.

Wyniki - analiza bezpieczeństwa

Wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pacjentów z rakiem urotelialnym.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników populacji oceny bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku) badania KEYNOTE-A39/EV-302 wykazała porównywalną w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i grupie chorych stosujących chemioterapię częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie.

Zdarzenia niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie i zdarzenia niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie stosującej chemioterapię, co jest istotną korzyścią terapii skojarzonej pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny.

Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny lub pembrolizumabu.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny był zgodny z profilem obserwowanym wcześniej dla tego skojarzenia (Hoimes 2023). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Wnioski

Wyniki analizy klinicznej na podstawie zidentyfikowanego badania KEYNOTE-A39/EV-302 jednoznacznie wskazują, na **potwierdzoną, wysoką skuteczność terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w zakresie twardych, klinicznie istotnych punktów końcowych, przy **korzystnym profilu bezpieczeństwa** terapii skojarzonej.

Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (produkt leczniczy Padcev®) adresowany jest do osób cierpiących na raka urotelialnego miejscowo

zaawansowanego lub z przerzutami, którzy nie stosowali wcześniej leczenia systemowego. Analizowana populacja charakteryzuje się **bardzo niekorzystnym rokowaniem** (wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 9%), a opcję leczenia w Polsce stanowi chemioterapia oparta na platynach, która na tym etapie zaawansowania choroby ma niską skuteczność, ale za to dużą toksyczność, co przekłada się na brak wzrostu przeżywalności pacjentów.

Pomimo wprowadzenia w listopadzie 2022 roku terapii awelumabem mającej na celu podtrzymanie dobrej odpowiedzi na chemioterapię i wydłużenie czasu przeżycia, **istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla wdrożenia innowacyjnej terapii w leczeniu raka urotelialnego**, która może być zastosowana u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego. **Objęcie refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny przyczyni się do zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej poprzez istotne wydłużenie życia pacjentów** biorąc pod uwagę wyniki badania klinicznego oraz umożliwi dostosowanie aktualnej praktyki klinicznej do najnowszych wytycznych europejskich (EAU 2024, ESMO 2024), które rekomendują w pierwszej kolejności zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną.

Słowa kluczowe

pembrolizumab, enfortumab wedotyny, rak urotelialny, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych.

Na podstawie dostępnych danych na temat aktualnej praktyki klinicznej, jako komparatory dla pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem w analizowanym wskazaniu wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną, a następnie terapię podtrzymującą awelumabem u pacjentów bez progresji choroby. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (*Analiza problemu decyzyjnego*). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w populacji chorych z rakiem urotelialnym wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami
Interwencja (I)	pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) w pierwszej linii leczenia
Komparator (C)	gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK) ± terapia podtrzymująca awelumabem
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • odpowiedź na leczenie, • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia.
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; • opracowania wtórne.

PEV - pembrolizumab + enfortumab wedotyny, tj. cisplatyna i gemcytabina; GC - gemcytabina + cisplatyna; GK - gemcytabina + karboplatyna.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz wybranych komparatorów w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. W pierwszej kolejności włączono badania, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, w których analizowaną interwencję porównywano bezpośrednio z wybranymi komparatorami (badania *head-to-head*). W przypadku braku takich badań, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji i za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania w szerszej populacji (tak, aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej) oraz badania ze wspólną grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami;

Interwencja:

- pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (Padcev®) w pierwszej linii leczenia w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych (Keytruda ChPL, Padcev ChPL);

Komparatory:

- gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK) ± terapia podtrzymująca awelumabem (u pacjentów bez progresji choroby po zastosowaniu chemioterapii opartej na platynie);

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w zdefiniowanej powyżej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie do rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w zdefiniowanej powyżej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny,
- badania porównujące wyniki w różnych subpopulacjach chorych (bez wyników w populacji całkowitej);
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska;
- brak publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 12 marca 2025 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 12 marca 2025 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 12 marca 2025 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 12 marca 2025 r.;

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 12 marca 2025 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 12 marca 2025 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny nie wprowadzono ograniczenia dotyczącego choroby. Nie zastosowano ograniczenia dotyczącego rodzaju komparatora.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 12.03.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"carcinoma, transitional cell"[MeSH]	22 499
#2	carcinoma [tw] AND transitional cell [tw]	25 233
#3	carcinomas [tw] AND transitional cell [tw]	3 139
#4	cell carcinoma [tw] AND transitional [tw]	25 243
#5	cell carcinomas [tw] AND transitional [tw]	1 667
#6	transitional cell carcinoma [tw]	9 109
#7	transitional cell carcinomas [tw]	1 339
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 798
#9	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 214 920
#10	urotheli*[tw] OR transitional[tw]	74 263
#11	#9 AND #10	45 299
#12	#8 OR #11	45 299
#13	pembrolizumab [nm]	4 815
#14	pembrolizumab [tw]	11 575
#15	SCH-900475	11 674
#16	lambrolizumab	11 682
#17	MK-3475	11 687
#18	Keytruda	11 699
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	11 719
#20	enfortumab vedotin [nm]	175
#21	enfortumab vedotin [tw]	485
#22	AGS-22MSE	487
#23	AGS-22M6E	487
#24	AGS-22CE	487
#25	AGS-22ME	487
#26	Padcev	495
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	495
#28	#12 AND #19 AND #27	151

Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 12.03.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'carcinoma, transitional cell'/exp	42 593

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#2	'carcinoma':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	12 098
#3	'carcinomas':ab,ti AND 'transitional cell':ab,ti	2 261
#4	'cell carcinoma':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	11 796
#5	'cell carcinomas':ab,ti AND 'transitional':ab,ti	1 770
#6	'transitional cell carcinoma':ab,ti	11 179
#7	'transitional cell carcinomas':ab,ti	1 511
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	45 913
#9	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	8 022 480
#10	urotheli* OR transitional	114 393
#11	#9 AND #10	71 359
#12	#8 OR #11	71 359
#13	'pembrolizumab' /exp	47 694
#14	'pembrolizumab'	49 484
#15	'SCH-900475'	9
#16	'lambrolizumab'	102
#17	'MK-3475'	770
#18	'Keytruda'	1 370
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	49 536
#20	'enfortumab vedotin' /exp	1 247
#21	'enfortumab vedotin'	1 309
#22	'AGS-22MSE'	2
#23	'AGS-22M6E'	7
#24	'AGS-22CE'	1
#25	'AGS-22ME'	4
#26	'Padcev'	91
#27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1 313
#284	#12 AND #19 AND #27	515

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem vedotyny w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 12.03.2025 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [carcinoma, transitional cell] explode all trees	877
#2	carcinoma AND transitional cell	1 823
#3	carcinomas AND transitional cell	55
#4	cell carcinoma AND transitional	1 823
#5	cell carcinomas AND transitional	55
#6	transitional cell carcinoma	1 823
#7	transitional cell carcinomas	55
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 828

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 12.03.2025 r.

3.4 Selekcja informacji

19

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (■■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.6, 14.1, 14.2).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.5 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Dla powyższych miar wyznaczono również przedziały ufności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365 i w programie RevMan. Wykresy *forest plot* przedstawione w niniejszej analizie wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 12 marca 2025 r.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz.3.3.

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 15 publikacji, z których 9 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg PRISMA 2020 przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do przeglądu włączono 6 opracowań wtórnych: Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monterio 2024, Yanagisawa 2025 i Zhao 2024.

Listę opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.3.

Listę opracowań wtórnych wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych opracowań wtórnych. Wyniki opracowań wtórnych przedstawiono przede wszystkim w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z wybranymi komparatorami.

Tab. 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Di Civita 2024	porównanie terapii opartych na inhibitorach punktu kontrolnego (w połączeniu z chemioterapią opartą na platynach lub enfortumabem wedotyny) i standardu opieki jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym	chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia	immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią lub enfortumabem wedotyny, chemioterapia oparta na związkach platyny	randomizowane, kontrolowane badania kliniczne fazy III	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • bezpieczeństwo
Hinojosa-Gonzalez 2024	porównawcza ocena skuteczności nowatorskich terapii za pomocą inhibitora punktu kontrolnego oraz koniugatu przeciwciało-lek dla enfortumabu wedotyny w połączeniu z pembrolizumabem	zaawansowany rak urotelialny w pierwszej linii leczenia	inhibitory punktu kontrolnego, enfortumab w skojarzeniu z pembrolizumabem, chemioterapia	randomizowane badania kliniczne	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
Liang 2024	systematyczna ocena skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii pierwszego rzutu w porównaniu z chemioterapią w leczeniu przerzutowego lub zaawansowanego raka urotelialnego	pacjenci z nieleczonym rakiem urotelialnym przerzutowym lub zaawansowanym	immunoterapia, immunoterapia w połączeniu z innymi terapiami, chemioterapia	randomizowane badania kliniczne	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • całkowita odpowiedź na leczenie (CR), • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3
Monterio 2024	ocena potencjalnych korzyści z immunoterapii	pacjenci z przerzutowym rakiem	immunoterapia skojarzona,	randomizowane, kontrolowane	• przeżycie całkowite (OS)

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	skojarzonej w porównaniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka urotelialnego	urotelialnym w pierwszej linii leczenia	chemioterapia oparta na związkach platyny	badania kliniczne fazy III	• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
Yanagisawa 2025	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonych w leczeniu raka urotelialnego zaawansowanym lub z przerzutami	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	terapię skojarzone oparte na inhibitorze punktu kontrolnego	randomizowane badania kliniczne	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie (CR/ORR), • zdarzenia niepożądane
Zhao 2024	ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka urotelialnego	pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym (stadium IV)	chemioterapia, terapia celowana, immunoterapia, koniugaty przeciwciało-lek	randomizowane badania kliniczne	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • zdarzenia niepożądane

Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
Di Civita 2024	MEDLINE i CENTRAL z datą odcięcia grudzień 2023 r.	Nie/tak/tak	5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	W badaniu Di Civita 2024 uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 spójne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5. Dodatkowo przeprowadzono porównanie terapii eksperymentalnych (w tym PEV) z chemioterapią	Wyniki przedstawionych analiz wskazują na wysoką skuteczność terapii skojarzonej pembrolizumabem w skojarzeniu z

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
				opartą na platynach (łącznie ramię na podstawie wszystkich badań). Analiza wykazała: 55% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie PEV w porównaniu do chemioterapii (HR=0,45 [95%CI: 0,37; 0,56], p<0,001); 51% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie PEV w porównaniu do chemioterapii (HR=0,49 [95%CI: 0,42; 0,57], p<0,001). Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny związane jest z mniejszą częstością występowania neutropenii i anemii oraz z większą częstością występowania wysypki.	enfortumabem w porównaniu do chemioterapii w zakresie OS i PFS. Należy spodziewać się, że terapia PEV stanie się nowym standardem leczenia w raku urotelialnym nieoperacyjnym lub przerzutowym w pierwszej linii.
Hinojosa-Gonzalez 2024	PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science i Google Scholar z data odcięcia do marca 2024 r.	Tak/tak/tak	6 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	W badaniu Hinojosa-Gonzalez 2024 uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 spójne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5. Ranking terapii wg SUCRA wskazuje, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wydaje się być najbardziej skuteczną terapią pod względem OS i PFS.	Połączenie enfortumabu wedotyny i pembrolizumabu wykazało najbardziej znaczącą poprawę ogólnego przeżycia, przeżycia wolnego od progresji i całkowitej odpowiedzi w porównaniu do innych schematów, niezależnie od statusu PDL1.
Liang 2024	PubMed, Cochrane Library, Embase i Web of Science.	Tak/tak/tak	5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	Wyniki analizy wskazują na wysoką skuteczność PEV w porównaniu do chemioterapii: - w zakresie OS: CHT vs PEV (HR=1,39 [95%CI: 1,27; 1,52]; - w zakresie PFS: CHT vs PEV (HR=1,41 [95%CI: 1,31; 1,53]; - w zakresie ORR: PEV vs CHT (OR=2,62 [95%CI: 1,99; 3,45];	Wyniki badania wskazują, że na znacząco poprawę skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku zastosowania połączenia PEV jako terapii pierwszego rzutu w porównaniu do chemioterapii w leczeniu

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
				w zakresie CR: PEV vs CHT (OR=2,88 [95%CI: 2,03; 4,08]. W rankingu wszystkich terapii terapia skojarzona PEV była najskuteczniejszą terapią w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Analiza bezpieczeństwa wykazała zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 u pacjentów leczonych PEV w porównaniu do chemioterapii.	zaawansowanego lub przerzutowego UC.
Monterio 2024	PubMed Central i EMBASE z datą odcięcia od 1 stycznia 2019 r. do 20 stycznia 2024 r.	Tak/tak/tak	5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	W badaniu Monteiro 2024 uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 spójne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5. Przy uwzględnieniu wyników dla chemioterapii na podstawie wszystkich badań wykazano: 59% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie PEV w porównaniu do chemioterapii łącznie (HR=0,41 [95%CI: 0,31; 0,55], p<0,05); 64% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie PEV w porównaniu do chemioterapii opartej na karbopłatinie (HR=0,36 [95%CI: 0,24; 0,53], p<0,05); 50% zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie PEV w porównaniu do chemioterapii (HR=0,50 [95%CI: 0,38; 0,65], p<0,001).	Na podstawie rankingu SUCRA terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wydaje się być najbardziej skuteczną terapią pod względem OS i PFS w porównaniu do chemioterapii opartej na platynach.
Yanagisawa 2025	PubMed, Web of Science i Scopus z datą odcięcia do listopada 2023 r.	Tak/tak/tak	5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	W badaniu Yanagisawa 2025 uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 spójne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5. Ranking SUVRA wskazuje, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wydaje się być najbardziej skuteczną terapią pod względem OS, PFS, ORR i CR w	Wyniki badania wskazują, że terapia ma PEV jest najbardziej skuteczna pod względem OS, PFS, ORR i CR. Wyższość PEV utrzymywała się niezależnie od statusu PDL-

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
				porównaniu do chemioterapii opartej na platynach, jak innych terapii. Pod względem bezpieczeństwa PEV zajął drugie miejsce (po terapii durwalumabem w połączeniu z tremelimumabem) uwzględniając częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.	1 i kwalifikacji do cisplatyny. Jednocześnie w porównaniu z chemioterapią PEV wydaje się być terapia bezpieczną.
Zhao 2024	PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials z data odcięcia od stycznia 2000 r. do lutego 2024 r.	Tak/tak/tak	8 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	W badaniu Zhao 2024 uwzględniono wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 spójne z wynikami przedstawionymi w rozdz. 5. Wyniki analizy wskazują na wysoką skuteczność PEV w porównaniu do chemioterapii (PEV vs CHT): • w zakresie OS: HR=0,47 [95%CI: 0,38; 0,58]; • w zakresie PFS: HR=0,45 [95%CI: 0,38; 0,54]; • w zakresie ORR: OR=2,22 [95%CI: 1,15; 4,33]. Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 u pacjentów leczonych PEV w porównaniu do chemioterapii (OR=0,55 [95%CI: 0,42; 0,73]. U pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym zastosowanie terapii skojarzonej PEV jako terapii pierwszego rzutu zajęło pierwsze miejsce pod względem OS, PFS i ORR ze skumulowanym prawdopodobieństwem odpowiednio 99,9%; 99,9% i 99,5%.	Wyniki badania potwierdzają, że podczas terapii PEV można osiągnąć znaczne korzyści w zakresie OS, PFS i ORR w porównaniu z innymi terapiami. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 była najniższa w przypadku zastosowania immunoterapii.

Bd - brak danych

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do przeglądu charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2. Głównymi powodami takiej oceny były: brak listy badań wykluczonych oraz uzasadnienia tego wykluczenia (domena krytyczna wg skali AMSTAR 2), a także brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu. W większości opracowań wtórnych nie analizowano wpływu ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu na wyniki analiz oraz heterogeniczności otrzymanych wyników. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Di Civita 2024	Hinojosa-Gonzalez 2024	Liang 2024	Monterio 2024	Yanagisawa 2025	Zhao 2024
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	nie	tak	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	nie	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie	nie	nie	tak	tak	nie

Ocena jakości badań wtórnych	Di Civita 2024	Hinojosa-Gonzalez 2024	Liang 2024	Monterio 2024	Yanagisawa 2025	Zhao 2024
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie	nie	nie	tak	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	nie	tak	tak	tak	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	nie	tak	nie	nie	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	krytycznie niska	niska	niska	niska	niska	niska

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem z wybranymi komparatorami poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

Do 12 marca 2025 r. w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną i karboplatiną) u pacjentów z wcześniej nieleczonych rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami (badanie KEYNOTE-A39/EV-302).

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w ramieniu kontrolnym otrzymującym chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zaplanowane leczenie ukończyło 244 (56%) z 433 chorych, którzy rozpoczęli leczenie. Terapię podtrzymującą otrzymało 143/244 (59%) chorych, którzy ukończyli chemioterapię, w tym zdecydowana większość (94%) stosowała terapię podtrzymującą awelumabem. W trakcie prowadzenia badania zmieniono definicję stosowania terapii podtrzymującej po zaprzestaniu lub zakończeniu chemioterapii, tak aby nie była ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową. Ponadto, zmieniono zasady cenzurowania kolejnych linii w odniesieniu do analizy przeżycia wolnego od progresji choroby, tak aby cenzurze nie podlegały dane od pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące jako pierwszą kolejną terapię w grupie chemioterapii. W związku z powyższym, uznano, że badanie kliniczne KEYNOTE-A39/EV-302 spełnia kryteria włączenia do przeglądu w zakresie wybranych komparatorów.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano badanie KEYNOTE-A39/EV-302 (1 publikacja pełnotekstowa i 12 abstraktów).

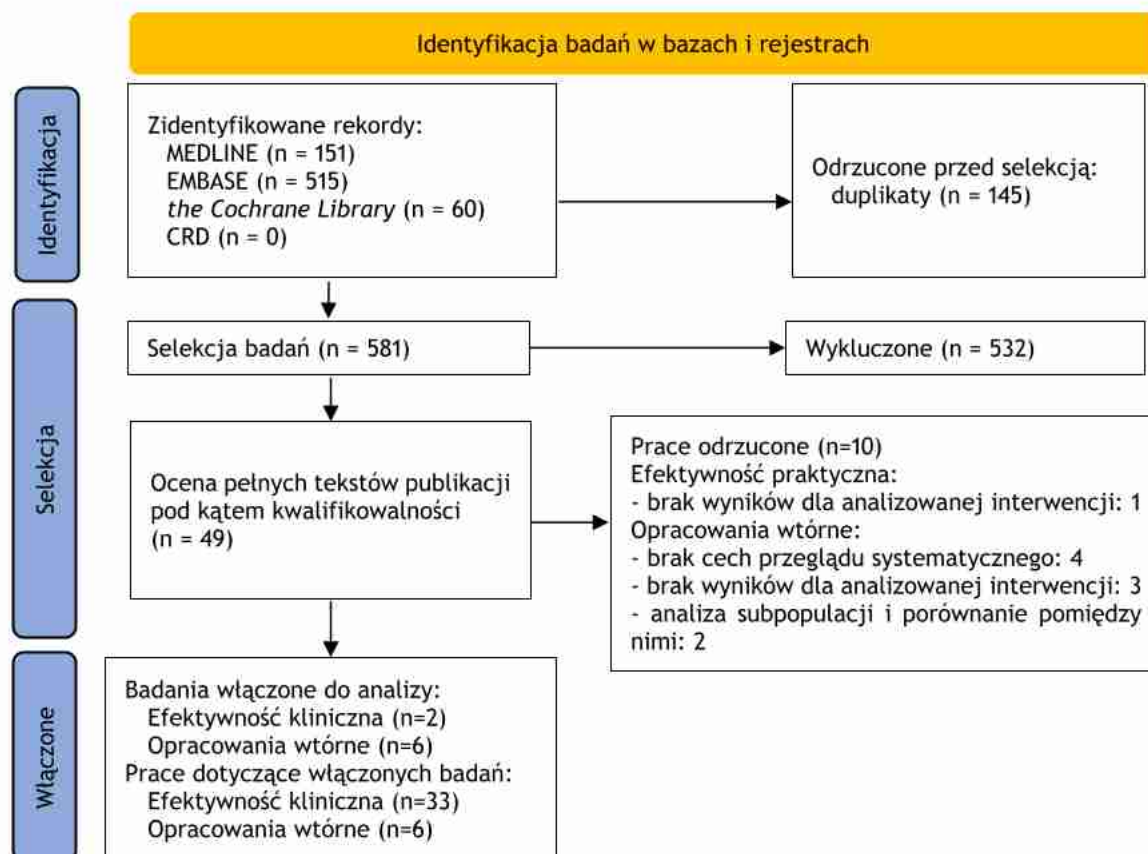
W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano badanie KEYNOTE-869/EV-103, tj. badanie kliniczne fazy Ib/II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania m. in. pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.3.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) oraz chemioterapię opartą na pochodnych patyny, tj. gemcytabiny w połączeniu cisplatyną (GC) lub karboplatyną (GK) (badanie KEYNOTE-A39/EV-302).

Badanie **KEYNOTE-A39/EV-302** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby. Wybór formy *open-label* jest uzasadniony m. in. ze względu na różne profile działań niepożądanych specyficznych dla chemioterapii, immunoterapii i koniugatu przeciwciało-lek oraz różnice w długości analizowanych terapii. To sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze nieskuteczne - mając na uwadze charakter zdarzeń niepożądanych zarówno pacjenci, jak również lekarze w łatwy sposób mogliby określić rodzaj stosowanego leczenia.

Badanie zostało przeprowadzone w populacji chorych z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (ale niekwalifikującym się do leczenia

radykalnego) lub przerzutowym, wcześniej nieleczonych z powodu choroby przerzutowej¹. Dopuszczalne było wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia (patrz rozdz. 4.2.3). Szczegółową charakterystykę chorych w badaniu włączonym do analizy przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup: pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) lub chemioterapia, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK). Randomizację stratyfikowano w zależności od kwalifikacji do leczenia cisplatyną (kwalifikujący się lub niekwalifikujący się), statusu ekspresji PD-L1 (wysoka, tj. CPS [ang. Combined Positive Score] ≥ 10 lub niska, tj. CPS < 10), przerzutów do wątroby (obecne lub brak). CPS (tj. łączny wynik dodatni) definiuje się jako całkowitą liczbę komórek barwiących ligand PD-L1 (komórki nowotworowe i odpornościowe, limfocyty i makrofagi) podzieloną przez całkowitą liczbę żywotnych komórek nowotworowych pomnożoną przez 100.

Pacjenci w ramieniu interwencji otrzymywali enfortumab wedotyny w postaci wlewu dożylnego (w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, maksymalnie 125 mg na dawkę u pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg) 1. i 8. dnia i pembrolizumab w postaci wlewu dożylnego (w dawce 200 mg) po wlewie EV w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu. W ramieniu chemioterapii, chorzy stosowali gemcytabinę dożylnie (w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała) w 1. i 8. dniu i cisplatynę dożylnie (w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała) lub karboplatinę dożylnie (w dawce odpowiadającej powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wynoszącej od 4,5 do 5 mg/ml/min, obliczona za pomocą wzoru Calverta) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (progresji klinicznej lub potwierdzonej w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego [ang. *blinded independent central review*, BICR]), rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, wystąpienia niedopuszczalnych skutków toksycznych, decyzji badacza, decyzji uczestnika badania (nie związanej ze zdarzeniami niepożądanymi) lub ukończenia maksymalnej dozwolonej liczby cykli leczenia danym lekiem.

W przypadku chemioterapii chorzy mogli otrzymać maksymalnie 6 cykli leczenia. Ponadto, dozwolone było stosowanie terapii podtrzymującej immunoterapią w regionach geograficznych, w których terapia podtrzymująca była dostępna. Zgodnie z wytycznymi terapię podtrzymującą awelumabem można rozpocząć w przypadku braku progresji choroby po 4-6 cyklach chemioterapii. Pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność, którą można przypisać wyłącznie chemioterapii zawierającej platynę lub gemcytabinie, mogli kontynuować odpowiednio monoterapię gemcytabiną lub chemioterapię zawierającą jedynie platynę (przez maksymalnie 6 cykli).

W ramieniu PEV enfortumab wedotyny można było podawać przez nieograniczoną liczbę cykli, dopóki nie wystąpi określony w protokole powód przerwania badania. Pembrolizumab można było podawać przez maksymalnie 35 cykli. Maksymalny czas trwania leczenia opisany jest liczbą cykli, a nie liczbą miesięcy ze względu na możliwe opóźnienia lub przerwy w podaniu leku. Analogicznie jak w ramieniu chemioterapii, pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność przypisywana wyłącznie pembrolizumabowi lub enfortumabowi

¹ chorzy, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego w leczeniu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

wedotyny, mogli kontynuować odpowiednio monoterapię enfortumabem wedotyny do czasu wystąpienia przyczyny przerwania badania określonej w protokole lub monoterapię pembrolizumabem do maksymalnie 35 cykli.

Pacjenci w grupie chemioterapii otrzymywali cisplatynę lub karboplatinę w zależności od tego, czy kwalifikowali się do leczenia cisplatyną. W celu określenia pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną zastosowano kryteria Galsky'ego:

- współczynnik filtracji kłębuszkowej od 30 do < 60 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała,
- ubytek słuchu stopnia 2 lub wyższego,
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) równy 2 (w skali od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność);
- niewydolność serca klasy III według New York Heart Association (NYHA).

Pacjenci byli rygorystycznie monitorowani, aby upewnić się, że otrzymali zdefiniowaną w protokole terapię opartą na platynie.

Do badania włączono 886 chorych, w tym 442 chorych randomizowanych do grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 444 chorych randomizowanych do grupy chemioterapii.

Badania obrazowe (za pomocą tomografii komputerowej) wykonywano na początku badania, a następnie co 9 tygodni ($\pm$ 1 tydzień) po randomizacji przez 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni ($\pm$ 1 tydzień) aż do wystąpienia progresji choroby według *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), wersja 1.1.

Mediana okresu obserwacji wyniosła:

- pierwsza ocena śródkresowa (IA 1, data odcięcia 8 sierpnia 2023 r.): 17,2 miesiąca (Powles 2024);
- kolejna ocena śródkresowa (IA 2, data odcięcia 8 sierpnia 2024 r.): 29,1 miesiąca (Powles 2025).

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), którą zdefiniowano jako wszyscy pacjenci randomizowani. Obiektywną odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi oceniano u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania. Czas do pogorszenia bólu (ang. *pain progression*) oceniano u pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę leczenia objętego badaniem i odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie w kwestionariuszu *Brief Pain Inventory Short-Form* na początku badania. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę któregośkolwiek leku w schemacie.

Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
KEYNOTE-A39/EV-302	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	185 ośrodków w 25 krajach*	886	mediana okresu obserwacji: 17,2 mies./29,1 mies.	dorośli chorzy (≥ 18 lat) z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego) lub z przerzutami	• PEV**: 442 • GC/GK***: 444

*Stany Zjednoczone, Kanada, Holandia, Belgia, Francja, Hiszpania, Węgry, Włochy, Szwajcaria, Czechy, Wielka Brytania, Dania, Polska, Niemcy, Argentyna, Australia, Singapur, Tajlandia, Rosja, Japonia, Korea Południowa, Chiny, Tajwan, Turcja, Izrael; **enfortumab wedotyny (EV) w postaci wlewu dożylnego (w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, maksymalnie 125 mg na dawkę) 1. i 8. dnia i pembrolizumab (P) w postaci wlewu dożylnego (w dawce 200 mg) po wlewie EV w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, ***gemcytabina (G) dożylnie (w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała) w 1. i 8. dniu i cisplatyna (C) dożylnie (w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała) lub karboplatyna (K) dożylnie (w dawce odpowiadającej powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wynoszącej od 4,5 do 5 mg/ml/min, obliczona za pomocą wzoru Calverta) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
KEYNOTE-A39/EV-302	Tak	Opisane*	Badanie sponsorowane przez <i>Astellas Pharma US</i> ; <i>Merck Sharp and Dohme</i> i <i>Seagen</i> .	Tak	<i>Superiority</i>	Tak

*szczegółowo opisane w aneksie (rozdz. 14.6).

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011). Oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznane i wysokie.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen.

Ze względu na otwarty charakter badania, nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów”. Należy jednak zauważyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, w związku z czym brak zaślepienia badania nie ma wpływu na jego wykonanie. Z kolei, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywna odpowiedź na leczenie oceniane były w oparciu o kryteria RECIST (wersja 1.1) w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR).

Należy zaznaczyć, że otwarty charakter badania wynika z różnic w profilach działań niepożądanych specyficznych dla chemioterapii, immunoterapii i koniugatu przeciwciała-lek oraz różnic w długościach analizowanych terapii. To sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze pozorne.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	KEYNOTE-A39/ EV-302	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Randomizacja przeprowadzona z zastosowaniem Interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów*.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Ocena punktów końcowych skuteczności przeprowadzona w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego w oparciu o kryteria RECIST 1.1.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.
Selektywne raportowanie	niskie	W publikacji pełnotekstowej i wybranych abstraktach opisano wyniki dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zgłoszonych w badaniu^.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

*ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a ocenę progresji choroby oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono wg kryteriów RECIST wersja 1.1 w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego, co zmniejsza ryzyko błędu systematycznego; ^nie opisano wyników dla eksploracyjnych punktów końcowych (dane dotyczące hospitalizacji, farmakokinetyka analiza biomarkerów itp.).

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania KEYNOTE-A39/EV-302 włączonego do analizy.

Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-A39/EV-302	- wiek ≥ 18 lat, - radiologicznie udokumentowany, histologicznie potwierdzony nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak urotelialny* (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej); - choroba mierzalna w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; U pacjentów, którzy przeszli wcześniej radykalną (z zamiarem wyleczenia) radioterapię musi występować choroba mierzalna wg RECIST 1.1, która znajduje się poza polem promieniowania, lub wykazano progresję od zakończenia radioterapii. - pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego w przypadku raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z następującymi wyjątkami: a. pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową z nawrotem > 12 miesięcy od zakończenia terapii; b. pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą po cystektomii z nawrotem > 12 miesięcy od zakończenia terapii; - chorzy kwalifikujący się do otrzymania chemioterapii zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w ocenie badacza; a. pacjenci zostaną uznani za niekwalifikujących się do cisplatyny i otrzymają karboplatynę w przypadku spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: - GFR ≥ 30 do <60 ml/min (pacjentów z GFR ≥ 50 ml/min i bez obecności innych kryteriów można uznać za	- stosowanie wcześniej enfortumabu wedotyny lub koniugatów przeciwciało-lek na bazie monometylu aurystatyny-E (MMAE); - stosowanie wcześniej inhibitora PD-(L)-1 z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego, w tym raka urotelialnego we wczesnym stadium, definiowany jako inhibitor PD-1 lub inhibitor PD-L1 (w tym między innymi atezolizumab, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab lub awelumab); - stosowanie wcześniej leczenia z zastosowaniem środka skierowanego w kierunku innego stymulującego lub współhamującego receptor komórek T (w tym, ale nie wyłącznie, agoniści CD137, inhibitory CTLA-4 lub agoniści OX-40); - stosowanie wcześniej leczenia przeciwnowotworowego obejmującego chemioterapię, leki biologiczne lub środki badawcze (które nie zostały wymienione w punktach powyżej), jeśli nie ukończono leczenia na 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku (w toku dopuszczalne jest leczenie hormonalne/ antyhormalne, np. raka piersi); - niekontrolowana cukrzyca zdefiniowana jako poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\geq 8\%$ lub HbA1c 7% do $<8\%$ z towarzyszącymi objawami cukrzycy (wielomocz lub polidypsja), które nie zostały wyjaśnione inaczej; - pacjenci z oszacowaną oczekiwaną długością życia poniżej 12 tygodni; - trwająca neuropatia czuciowa lub ruchowa stopnia ≥ 2; - przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (dopuszczalne są osoby z leczonymi przerzutami do OUN w badaniu, jeśli spełnione są wszystkie kryteria opisane pod tabelą***); - utrzymująca się klinicznie istotna toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem (w tym radioterapia lub zabieg chirurgiczny), która nie ustąpiła do stopnia ≤ 1 lub wróciła do wartości początkowych; - ogólnoustrojowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe z powodu czynnej infekcji (wirusowej, bakteryjnej, lub grzybiczej) w momencie randomizacji (dopuszczalna jest rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa); - rozpoznane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (określane jako reagujące na HBsAg) lub rozpoznane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (określany jako wykryty RNA HCV [jakościowo]); - zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• kwalifikujących się do leczenia cisplatyną w ocenie badacza); - o stan sprawności 2 wg ECOG lub WHO; - o audiometryczny ubytek słuchu stopnia ≥ 2 według NCI CTCAE; - o niewydolność serca klasy III według NYHA (patrz rozdz. 14.6); • dostarczenie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej zawierającej komórki raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową lub wykonanie biopsji w przypadku raka urotelialnego z przerzutami w celu wykonania badania PD-L1 przed randomizacją; • ECOG 0-2; a. pacjenci z ECOG 2 muszą dodatkowo spełniać następujące kryteria (hemoglobina ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA); • odpowiednia czynność hematologiczna i narządowa, zgodnie z wyjściową definicją wartości laboratoryjnych**; • kobiety w wieku rozrodczym muszą spełniać następujące warunki: wyrazić zgodę na brak planowanej prokreacji na czas trwania badania i 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy na dzień przed podaniem badanego leku, w przypadku aktywności seksualnej stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji na czas trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, wyrażenie zgody na niekarmienie piersią i nieoddawanie komórek jajowych; • mężczyźni muszą spełniać następujące kryteria: nieoddawanie nasienia i stosowanie wysoce	• pacjenci ze schorzeniami wymagającymi dużych dawek steroidów (>10 mg/dzień prednizonu lub odpowiednik) lub innych leków immunosupresyjnych (wziewnie lub miejscowe sterydy są dozwolone w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej; fizjologiczne dawki zastępcze kortykosteroidów są dozwolone w przypadku osób z niewydolnością nadnerczy); • inne inwazyjne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu 3 lat przed pierwszą dawką badanego leku lub jakichkolwiek dowodów na obecność choroby resztkowej po wcześniej zdiagnozowanej chorobie (pacjenci z rakiem skóry innym niż czerniak lub rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu są dopuszczalni, jeśli wykonano całkowitą resekcję); Rak prostaty w historii choroby (T2NXMX lub niższy z wynikiem Gleasona ≤ 7) leczony z zamiarem wyleczenia (chirurgicznie lub radioterapią) co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania jest dopuszczalny, pod warunkiem, że pacjent jest uważany za wolnego od choroby i spełnione są następujące kryteria: a) pacjenci, którzy przeszli radykalną prostatektomię, muszą mieć niewykrywalny PSA przez >1 rok i podczas badania przesiewowego; b) pacjenci, którzy przeszli radioterapię, muszą mieć czas podwojenia PSA >1 rok (na podstawie co najmniej 3 wartości określonych w odstępie >1 miesiąca) i całkowitą wartość PSA, która nie spełnia kryteriów Phoenix dla nawrotu biochemicznego (tj. $<2,0$ ng/ml powyżej najniższego poziomu). Pacjenci z nieleczonym rakiem prostaty o niskim ryzyku (wynik Gleasona ≤ 6) będący pod aktywną obserwacją z czasem podwojenia PSA >1 rok (na podstawie co najmniej 3 wartości określonych w odstępie >1 miesiąca) również się kwalifikują. • udokumentowana historia zdarzenia naczyniowo-mózgowego (udar lub przemijający udar niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub utrzymujące się objawy kardiologiczne z klasą IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją; • pacjenci, którzy otrzymali radioterapię w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; osoba badana musiała odpowiednio wyzdrowieć z toksyczności interwencji przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; • poważne zabiegi operacyjne (zdefiniowane jako wymagające znieczulenia ogólnego i >24-godzinnej hospitalizacji) w ciągu 3 tygodni przed randomizacją;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, mężczyźni posiadający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią muszą stale stosować jedną z dwóch metod antykoncepcji zapobiegających wtórnemu narażeniu na kontakt z nasieniem; • pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu	osoba badana musiała odpowiednio wyzdrowieć po powikłaniach interwencji przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania • stwierdzona ciężka ($\geq$ stopnia 3) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku enfortumab wedotyny, pembrolizumab, nadwrażliwością na platyny lub gemcytabinę; • aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenie rogówki; osoby z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki są dopuszczone, jeśli zaburzenie jest odpowiednio leczone w opinii badacza; • historia choroby autoimmunologicznej, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. stosowania środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych)^; • pacjenci z idiopatycznym zwłóknieniem płuc w wywiadzie, organizującym zapaleniem płuc, polekowym zapaleniem płuc, idiopatycznym zapaleniem płuc lub objawami aktywnego zapalenia płuc u pacjenta w badaniu przesiewowym e tomografii komputerowej klatki piersiowej; • allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub narządu litego; • otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed randomizacją; • aktywna gruźlica; • inne choroby współistniejące, która w opinii badacza, osłabiłyby zdolność pacjenta do przyjęcia lub tolerowania zaplanowanego leczenia i obserwacji; jakiegokolwiek znane zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA - New York Heart Association; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. Prostate Specific Antygen); *do badania kwalifikowano pacjentów z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub sarkomatoidalnym lub mieszanymi typami komórek; **wyjściowe dane laboratoryjne szczegółowo opisano w rozdz. 14.8 w aneksie; ***a) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są stabilne klinicznie przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym, a skany wyjściowe nie wykazują żadnych dowodów na nowe lub powiększone przerzuty; b) chory przyjmuje stabilną dawkę ≤ 10 mg/dobę prednizonu lub równoważnika przez co najmniej 2 tygodnie (jeśli wymaga leczenia sterydami); c) brak zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych; ^a) terapia zastępcza (np. tyroksyną, insuliną, fizjologiczną kortykosteroidoterapią zastępczą w przypadku niedoczynności nadnerczy lub przysadki) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona; b) krótkie (< 7 dni) stosowanie kortykosteroidów systemowych jest dozwolone, gdy ich stosowanie jest uważane za standard opieki; c) osoby z bielactwem, łuszczycą, cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy lub dziecięcą astmą/atopią która ustąpiła nie zostały wykluczone; d) osoby wymagające okresowego stosowania leków rozszerzających oskrzela, wziewnych steroidów lub miejscowych zastrzyków steroidowych nie zostały wykluczone; e) osoby z niedoczynnością tarczycy, która jest stabilna dzięki hormonalnej terapii zastępczej lub zespołowi Sjögrena nie zostały wykluczone.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Do badania KEYNOTE-A39/EV-302 włączono dorosłych chorych z histologicznie udokumentowanym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego) lub z przerzutami rakiem urotelialnym (tj. rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej.

Mediana wieku wyniosła 69 lat (zakres: 22; 91), 76,7% pacjentów stanowili mężczyźni. Chorzy rasy białej stanowili 67,5% badanej populacji, a Azjaci - 21,6% (chorzy rasy czarnej byli niedostatecznie reprezentowani w populacji objętej badaniem - stanowili zaledwie 1,1% badanej populacji). U zdecydowanej większości pacjentów (73%) pierwotnym miejscem pochodzenia choroby był dolny odcinek układu moczowego (pęcherz moczowy i cewka moczowa).

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów na początku badania była zasadniczo zrównoważona w obu grupach i była reprezentatywna dla całej populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem urotelialnym dróg moczowych. Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej analizowanej części włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.

Charakterystyka	PEV (N=442)	Chemioterapia (N=444)
wiek (lata), mediana, zakres	69 (67; 87)	69 (22; 91)
wiek ≥75 lat, n (%)	102 (23,1)	108 (24,3)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	344 (77,8)	336 (75,7)
Kobiety	98 (22,2)	108 (24,3)
Rasa lub grupa etniczna*, 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)
nieznana/nieraportowana	27 (6,1)	47 (10,6)
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	103 (23,3)	85 (19,1)
Europa	172 (38,9)	197 (44,4)
reszta świata	167 (37,8)	162 (36,5)
ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)***, n (%)		
0	223 (50,5)	215 (48,4)
1	204 (46,2)	216 (48,6)
2	15 (3,4)	11 (2,5)
brakujące dane	0 (0)	2 (0,5)
BMI^, n (%)		
<25	206 (46,6)	185 (41,7)

Charakterystyka	PEV (N=442)	Chemioterapia (N=444)
25 do <30	144 (32,6)	155 (34,9)
≥30	89 (20,1)	101 (22,7)
brakujące dane	3 (0,7)	3 (0,7)
Klirens kreatyniny, n (%)		
≥60 ml/min	249 (56,3)	257 (57,9)
<60 ml/min	193 (43,7)	187 (42,1)
Czynniki ryzyka wg skali Bajorina^{^^}, n (%)		
0	179 (40,5)	183 (41,2)
1	263 (59,5)	259 (58,3)
brakujące dane	0	2 (0,5)
Status choroby w momencie randomizacji, n (%)		
miejscowo zaawansowany	21 (4,8)	24 (5,4)
z przerzutami	421 (95,2)	420 (94,6)
Miejsce pochodzenia choroby, n (%)		
górny odcinek dróg moczowych	135 (30,5)	104 (23,4)
dolny odcinek dróg moczowych	305 (69,0)	339 (76,4)
nieznane	2 (0,5)	1 (0,2)
Wariant histologiczny, n (%)		
rak urotelialny	379 (85,7)	373 (84,0)
rak urotelialny, typy mieszane ^{^^^}	50 (11,3)	53 (11,9)
tylko wariant raka urotelialnego	4 (0,9)	7 (1,6)
nieznany	9 (2,0)	11 (2,5)
Miejsce przerzutów, n (%)		
tylko 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)
Kwalifikacja do leczenia cisplatyną, n (%)		
tak	240 (54,3)	242 (54,5)
nie	202 (45,7)	202 (45,5)
Ekspresja PD-L1[#], n/N (%)		
wysoka, CPS ≥10	254/438 (58,0)	254/439 (57,9)
niska, CPS <10	184/438 (42,0)	185/439 (42,1)

*pacjent zgłosił rasę lub przynależność etniczną; **kategoria obejmuje inne grupy etniczne (w tym Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski oraz rdzennych Hawajczyków lub innych mieszkańców wysp Pacyfiku) i wiele grup etnicznych; ***wyniki stanu sprawności ECOG wahają się od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność; ^wskaźnik masy ciała to masa ciała (kg) podzielona przez kwadrat wzrostu (m); ^^czynniki ryzyka wg skali Bajorina obejmują przerzuty trzewne (przerzuty do kości, płuc lub wątroby) oraz wynik ECOG ≥3. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci, u których wynik ECOG wynosi > 2; ^^kategoria obejmowała typy histologiczne, takie jak płaskonabłonkowy, gruczolowy i mikrobrodawkowaty; #ekspresję PD-L1 oceniano za pomocą testu PD-L1 IHC 22C3 pharmDx; CPS definiuje się jako całkowitą liczbę komórek barwiących ligand PD-L1 (komórki nowotworowe i odpornościowe, limfocyty i makrofagi) podzieloną przez całkowitą liczbę żywych komórek nowotworowych pomnożoną przez 100.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania².

W trakcie prowadzenia badania wprowadzono zmianę definiującą stosowanie terapii podtrzymującej po zaprzestaniu lub zakończeniu chemioterapii, tak aby nie była ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową. Ponadto zrewidowano zasady cenzurowania kolejnych terapii w odniesieniu do analizy przeżycia wolnego od progresji, tak aby nie podlegały cenzurze dane od pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące jako pierwszą kolejną terapię w grupie chemioterapii.

Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-A39/EV-302	• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)*, • przeżycie całkowite (OS)	• obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa), • PFS w ocenie badacza, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • czas do pogorszenia bólu, • jakość życia, • bezpieczeństwo

4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie

Do badania KEYNOTE-A39/EV-302 włączono 886 chorych, w tym 442 chorych przydzielono do grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 444 chorych do grupy chemioterapii, z czego odpowiednio 440 i 433 chorych otrzymało zaplanowane leczenie.

W momencie analizy (8 sierpnia 2023 r., mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.), 32,6% pacjentów randomizowanych do PEV nadal przyjmowało badany lek. W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie, najczęstszymi pierwotnymi przyczynami były postępująca choroba (34,6%) i zdarzenia niepożądane (21,9%). Należy zaznaczyć, że pacjenci, u których wystąpiła niedopuszczalna toksyczność przypisywana wyłącznie pembrolizumabowi lub enfortumabowi wedotyny, mogli kontynuować odpowiednio monoterapię enfortumabem wedotyny do czasu wystąpienia przyczyny przerwania badania określonej w protokole lub monoterapię pembrolizumabem do maksymalnie 35 cykli.

W grupie otrzymującej platynę w skojarzeniu z gemcytabiną maksymalna liczba cykli wynosiła 6³. W momencie analizy 55,0% pacjentów ukończyło leczenie i żaden z pacjentów nie kontynuował leczenia w ramieniu kontrolnym. Postępująca choroba (16,4%) i zdarzenia niepożądane (14,0%) były najczęstszymi pierwotnymi powodami, dla których pacjenci nie byli w stanie ukończyć 6 cykli terapii.

² w badaniu oceniono również eksploracyjne punkty końcowe skuteczności, ale nie zostały one opisane.

³ Przy czym należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi do rozpoczęcia terapii podtrzymującej awelumabem konieczne jest ukończenie co najmniej 4 cykli chemioterapii.

Przyczyny przerywania leczenia w badaniu włączonym do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302

Badanie	ITT, N	Otrzymanie leczenia*	Ukończenie leczenia, n (%)	W trakcie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)				
						Choroba postępująca, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Decyzja lekarza, n (%)	Decyzja pacjenta, n (%)	Inne, n (%)
KEYNOTE-A39/EV-302										
PEV	442	440 (99,5)	8 (1,8)	144 (32,6)	288 (65,2)	153 (34,6)	97 (21,9)	9 (2,0)	22 (5,0)	7 (1,6)
CHT	444	433 (99,8)	244 (55,0)	0 (0)	189 (42,6)	73 (16,4)	62 (14,0)	28 (6,3)	24 (5,4)	2 (0,5)

PEV - pembrolizumab + enfortumab wedotyny, CHT - chemioterapia; ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem, tj. pacjenci randomizowani; *dwóch pacjentów losowo przydzielonych do grupy PEV nie otrzymało leczenia, ponieważ pacjent został błędnie zrandomizowany (błąd w *Interactive Web Response System*), lub miał cholestazę żółtaczkową (stopień 3) i ciężką trombocytopenię; jedenastu pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej chemioterapię nie otrzymała leczenia, ponieważ pacjent nie osiągnął klirensu kreatyniny (1 pacjent), został błędnie zrandomizowany (1 pacjent), na podstawie decyzji lekarza (1 pacjent), ze względu na chorobę postępującą (1 pacjent) lub wycofanie zgody (7 pacjentów).

Kolejne terapie przeciwnowotworowe

Odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli co najmniej 1 terapię przeciwnowotworową po zakończeniu lub przerwaniu randomizowanego leczenia był większy w grupie otrzymującej platynę i gemcytabinę (70,5%) niż w grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (31,7%) (Tab. 16).

W grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny najczęstszą pierwszą kolejną terapią przeciwnowotworową była terapia zawierająca chemioterapię opartą o platyny, którą otrzymało 24,9% pacjentów. Późniejsze zastosowanie inhibitora PD-(L)1 było rzadkie w grupie PEV (1,6%), podczas gdy w grupie otrzymującej gemcytabinę w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną było to najczęstsze pierwsze kolejne leczenie.

Ogółem 58,6% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymało inhibitor PD-(L)1 jako pierwszą kolejną terapię, albo w ramach leczenia podtrzymującego (32,2%, 149/444), albo jako terapię drugiego rzutu (26,4%, 117/444). Leczenie podtrzymujące awelumabem było pierwszą kolejną terapią u 30,4% (135/444) pacjentów w grupie chemioterapii. Należy zaznaczyć, że są to odsetki w odniesieniu do całkowitej liczby chorych włączonych w ramieniu chemioterapii (N=444), a nie w odniesieniu do liczby chorych kwalifikujących się do terapii podtrzymującej awelumabem (tj. chorych z co najmniej chorobą stabilną).

Co istotne podkreślenia - badanie KEYNOTE-A39/EV-302 rozpoczęło w marcu 2020 roku (pierwsza podpisana świadoma zgoda pacjenta). Ostatni pacjent został włączony do badania 5 października 2022 roku. W Unii Europejskiej awelumab został zarejestrowany jako terapia podtrzymująca w leczeniu raka urotelialnego 21 stycznia 2021 r. (Bavencio UE), czyli prawie rok po rozpoczęciu badania. Terapia podtrzymująca nigdy nie była niedozwolona w badaniu, jednak 11 listopada 2021 r. w protokole dodano szczegółowy zapis dotyczący stosowania awelumabu po chemioterapii opartej o platyny (badanie było wielośrodkowe, stąd nie wszędzie dostęp do awelumabu był lokalnie zapewniony systemowo) (Raport EMA).

W badaniu w grupie kontrolnej (w ramach pierwszej oceny śródkresowej, IA1) całkowitą odpowiedź uzyskało 55 chorych; częściową odpowiedź 141 chorych, a chorobą stabilną 149 chorych - zatem łącznie 345 osób spośród 444 (77,70%) w grupie kontrolnej miało minimum stabilizację choroby, która umożliwiała zastosowanie terapii podtrzymującej. Spośród 345 chorych, którzy teoretycznie mogli być uprawnieni do otrzymania terapii podtrzymującej, otrzymały ją 143 osoby (41,45%) (spośród tych, które uzyskały minimum stabilizację choroby) (Raport EMA).

Tab. 16. Odsetki pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie przeciwnowotworowe po przerwaniu lub ukończeniu leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.

Kategoria, n (%)	PEV (N=442)	Chemioterapia (N=444)
Kolejna terapia przeciwnowotworowa (jakakolwiek)*	140 (31,7)	313 (70,5)
Radioterapia paliatywna	32 (7,2)	42 (9,5)
Radioterapia niepaliatywna	6 (1,4)	6 (1,4)
Terapia systemowa	128 (29,0)	294 (66,2)
Leczenie operacyjne	8 (1,8)	14 (3,2)
Inne	1 (0,2)	0
Liczba linii kolejnej terapii systemowej, n (%)		
1	94 (21,3)	196 (44,1)

Kategoria, n (%)	PEV (N=442)	Chemioterapia (N=444)
2	22 (5,0)	75 (16,9)
≥3	12 (2,7)	23 (5,2)
Pierwsza kolejna linia terapii systemowej, n (%)		
Terapia oparta na platynach	110 (24,9)	17 (3,8)
Cisplatyna	53 (12,0)	8 (1,8)
Karboplatyna	56 (12,7)	8 (1,8)
Inna	1 (0,2)	1 (0,2)
Terapia podtrzymująca inhibitorami PD-1/L-1	0	143 (32,2)
Awelumab	0	135 (30,4)
Pembrolizumab	0	7 (1,6)
Terapia innymi inhibitorami PD-1/L-	7 (1,6)	117 (26,4)
Inne	11 (2,5)	17 (3,8)
Enfortumab wedotyny	3 (0,7)	3 (0,7)
Kolejne linie terapii systemowej, n (%)		
Terapia oparta na platynach	8 (1,8)	10 (2,3)
Terapia podtrzymująca inhibitorami PD-1/L-1	8 (1,8)	7 (1,6)
Terapia innymi inhibitorami PD-1/L-	7 (1,6)	12 (2,7)
Inne	24 (5,4)	82 (18,5)
Enfortumab wedotyny	0	54 (12,2)
Czas od ostatniej dawki badanego leku do pierwszego kolejnego leczenia systemowego w przypadku postępującej choroby (miesiące)		
n	113	193
średnia (SD)	1,91 (2,32)	4,03 (3,81)
mediana	1,02	3,02
min; max	0,2; 17,7	0,3; 23,5

Na podstawie publikacji Powles 2023 i raportu EMA (Raport EMA).

4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 12 marca 2025 r. przeszukiwano rejestry *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazw substancji czynnych oraz choroby.

Tab. 17. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 12.03.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT04223856	Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab vs. Chemotherapy Alone in Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-302)	Badanie KEYNOTE-A39/EV-302 włączone do przeglądu (badanie niezakończone)

Tab. 18. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 12.03.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2019-004542-15	An open-label clinical trial evaluating enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer	Badanie KEYNOTE-A39/EV-302 włączone do przeglądu (badanie niezakończone)

5 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - KEYNOTE-A39/EV-302.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
 - przeżycie całkowite (OS),
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - odpowiedź na leczenie (objektywna, całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie, choroba stabilna, choroba postępująca);
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - jakość życia:
 - czas do pogorszenia bólu (ang. *time to pain progression*, TTP) wg kwestionariusza BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory Short-Form*);
 - średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie najgorszego bólu w 26. tygodniu wg kwestionariusza BPI-SF (Q3 - pytanie 3);
 - średnie wyniki i zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
 - średnie wyniki i zmiany w stosunku do wartości wyjściowych wg kwestionariusza EQ-5D-5L, w VAS i wynikach użyteczności.

Analizę skuteczności w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS i OS) przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, którą zdefiniowano jako wszyscy pacjenci randomizowani. Obiektywną odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania. Jakość życia oceniano u pacjentów, którzy odpowiedzieli na pytania w odpowiednich kwestionariuszach.

Mediana okresu obserwacji w badaniu w pierwszej analizie śródkresowej (IA1) wyniosła 17,2 miesiąca (data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.). Mediana czasu obserwacji wyniosła 16,9 miesiąca (zakres: 16,1; 18,5 mies.) w grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 17,2 miesiąca (zakres: 0,6; 42,3 mies.) w grupie otrzymującej chemioterapię.

Mediana okresu obserwacji w kolejnej analizie śródkresowej (IA2) wyniosła 29,1 mies. (data odcięcia 8 sierpnia 2024 r.) (Powles 2025).

W lutym 2025 r. na sympozjum poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) przedstawione zostały wyniki badania KEYNOTE-A39/EV-302 (abstrakt konferencyjny Powles 2025) dla przedłużonej obserwacji (data odcięcia 8 sierpnia 2024 r.; mediana czasu obserwacji 29,1 mies.).

Analizę skuteczności przedstawiono na podstawie danych z publikacji pełnotekstowej Powles 2024, abstraktów konferencyjnych [redacted]

5.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji choroby (ocenianej w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego, zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ocena BICR) - pierwszorzędowy punkt końcowy

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (data odcięcia 8 sierpnia 2023 r.; mediana czasu obserwacji 17,2 mies.) odnotowano łącznie 530 zdarzeń związanych z progresją choroby lub zgonem, w tym 223 w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny oraz 307 w grupie chemioterapii.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,5 mies. [95%: 10,4; 16,6] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 6,3 mies. [95%CI: 6,2; 6,5] w grupie chemioterapii (Ryc. 2). Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych PEV w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych CHT - ryzyko progresji choroby lub zgonu było o 55% niższe w grupie PEV niż w grupie CHT (HR=0,450 [95%CI: 0,38; 0,54], p<0,00001).

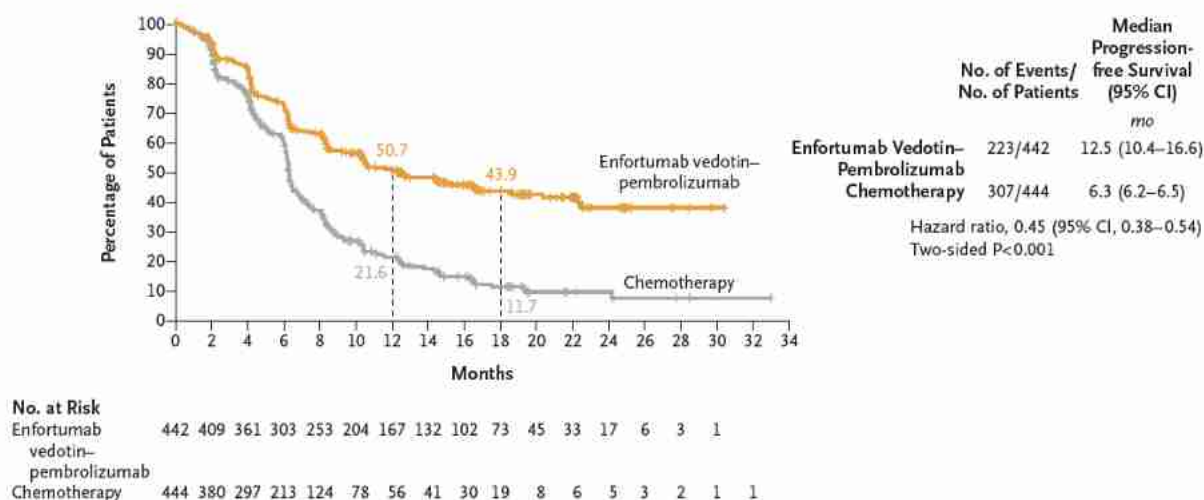
Wyniki dla przedłużonej obserwacji (data odcięcia 8 sierpnia 2024 r.; mediana czasu obserwacji 29,1 mies.). w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w obu grupach były spójne z wynikami dla poprzedniej analizy. Analiza wykazała zmniejszenie w grupie PEV ryzyka progresji choroby lub zgonu o 52% w porównaniu do CHT (HR=0,48 [95%CI: 0,41; 0,57], p<0,05).

Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.

Punkt końcowy	N _i /N _k	PEV, mies., mediana [95% CI]	CHT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
IA1, data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.					
PFS - ocena BICR	442/444	12,5 [10,4, 16,6]	6,3 [6,2, 6,5]	0,45 [0,38; 0,54]	<0,00001
IA2, data odcięcia: 8 sierpnia 2024r.; mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.					
PFS - ocena BICR	442/444	12,5 [10,4, 16,6]	6,3 [6,2, 6,5]	0,48 [0,41; 0,57]	<0,05

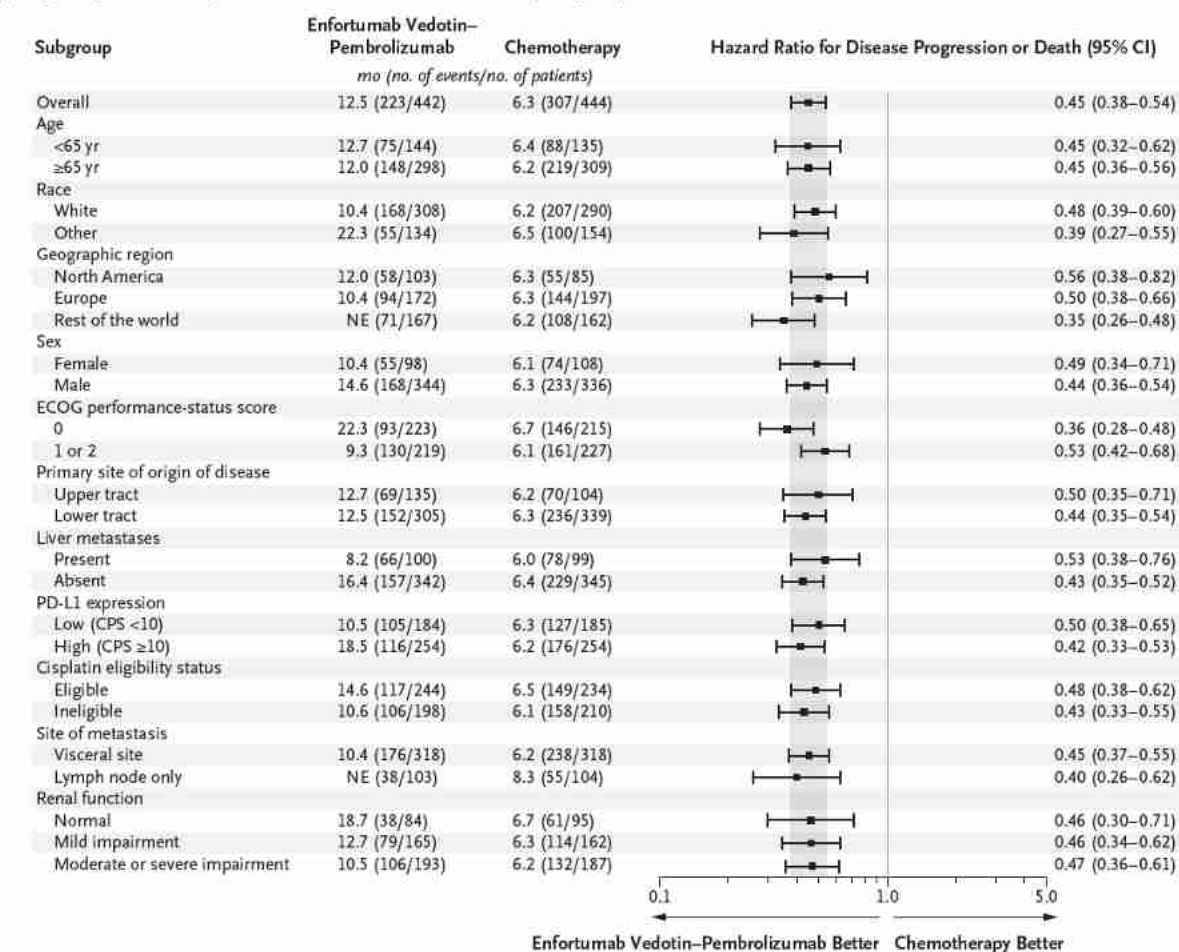
Krzywe Kaplana-Meiera wykazują wyraźną separację po 2. miesiącu (po pierwszej ocenie radiologicznej), na korzyść leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z leczeniem gemcytabiną w połączeniu z platyną.

Ryc. 2. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.



Wyniki analiz przeżycia wolnego od progresji były spójne pomiędzy populacją ITT, a wszystkimi wcześniej określonymi w ramach protokołu podgrupami chorych, w tym w podgrupach zdefiniowanych na podstawie statusu kwalifikacji do leczenia cisplatyną i statusu ekspresji PD-L1 (Ryc. 3).

Ryc. 3. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR. Analiza w podgrupach.



Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) - odsetek chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana czasu obserwacji 17,2 mies.) w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano istotnie statycznie większe niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby:

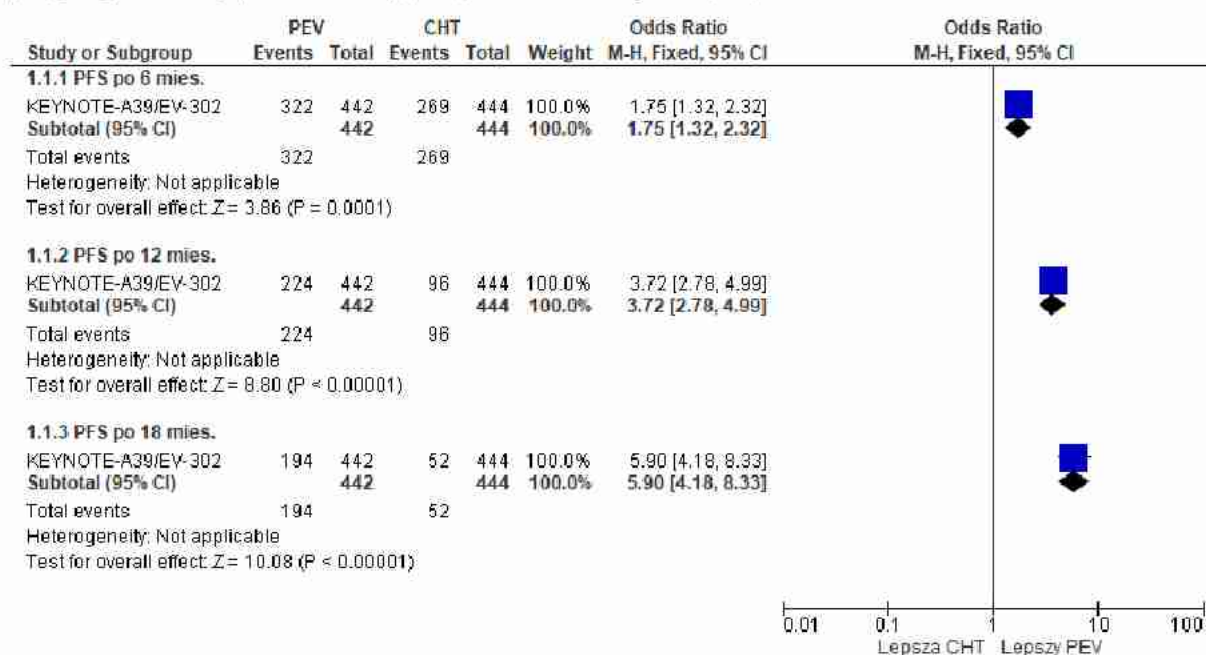
- po 6 mies.: 73% vs 61%, OR=1,75 [95%CI: 1,32; 2,32], p=0,0001; RD=0,12 [95%CI: 0,16; 0,18], p<0,0001; NNT_{17,2 mies.}=9 [95%CI: 6; 16];
- po 12 mies.: 51% vs 22%, OR=3,72 [95%CI: 2,78; 4,99], p<0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,23; 0,35], p<0,000001; NNT_{17,2 mies.}=4 [95%CI: 3; 5];
- po 18 mies.: 44% vs 12%, OR=5,90 [95%CI: 4,18; 8,33], p<0,00001; RD=0,32 [95%CI: 0,27; 0,38], p<0,000001; NNT_{17,2 mies.}=4 [95%CI: 3; 4].

Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) po 6, 12 i 18 miesiącach.

Punkt końcowy	ni* (%) / nk* (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IA 1, data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.							
PFS po 6 mies.	322 (73) / 269 (61)	442/444	1,75 [1,32; 2,32]	0,0001	0,12 [0,16; 0,18]	<0,0001	9 [6; 16]
PFS po 12 mies.	224 (51) / 96 (22)	442/444	3,72 [2,78; 4,99]	<0,0001	0,29 [0,23; 0,35]	<0,0001	4 [3; 5]
PFS po 18 mies.	194 (44) / 52 (12)	442/444	5,90 [4,18; 8,33]	<0,0001	0,32 [0,27; 0,38]	<0,0001	4 [3; 4]

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Ryc. 4. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) po 6, 12 i 18 miesiącach (OR).



Study or Subgroup	PEV		CHT		Weight	Risk Difference	Risk Difference
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
1.1.1 PFS po 6 mies.							
KEYNOTE-A39/EV-302	322	442	268	444	100.0%	0.12 [0.06, 0.18]	
Subtotal (95% CI)		442		444	100.0%	0.12 [0.06, 0.18]	
Total events	322		268				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 3.91 (P < 0.0001)							
1.1.2 PFS po 12 mies.							
KEYNOTE-A39/EV-302	224	442	96	444	100.0%	0.29 [0.23, 0.35]	
Subtotal (95% CI)		442		444	100.0%	0.29 [0.23, 0.35]	
Total events	224		96				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 9.44 (P < 0.00001)							
1.1.3 PFS po 18 mies.							
KEYNOTE-A39/EV-302	194	442	52	444	100.0%	0.32 [0.27, 0.38]	
Subtotal (95% CI)		442		444	100.0%	0.32 [0.27, 0.38]	
Total events	194		52				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 11.45 (P < 0.00001)							

-1 -0.5 0 0.5 1

Lepsza CHT Lepszy PEV

[illegible]

5.2 Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (data odcięcia 8 sierpnia 2023 r.; mediana czasu obserwacji 17,2 mies.) odnotowano łączenie 359 zgonów, w tym 133 w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny oraz 226 w grupie chemioterapii.

Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 31,5 mies. [95%: 25,4; nie osiągnięto] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 16,1 mies. [95%CI: 13,9; 18,3] w grupie chemioterapii (Ryc. 6). Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych PEV w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych CHT - ryzyko zgonu było o 53% niższe w grupie PEV niż w grupie CHT (HR=0,468 [95%CI: 0,376; 0,582], $p<0,00001$).

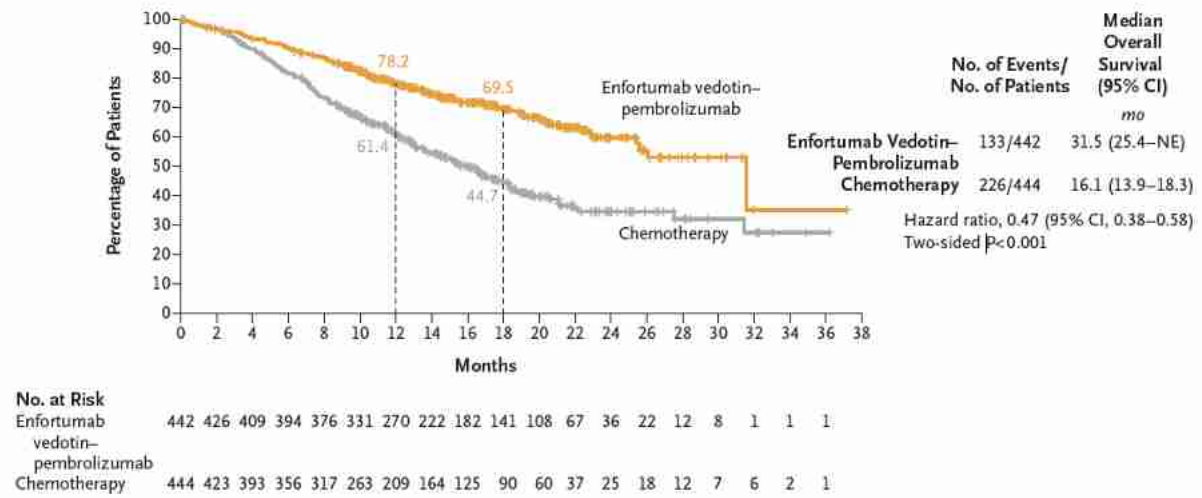
Mediana czasu przeżycia całkowitego w ramach przedłużonej obserwacji (data odcięcia 8 sierpnia 2024 r.; mediana czasu obserwacji 29,1 mies.) wyniosła 33,8 mies. [95%: 26,1; 39,3] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 15,9 mies. [95%CI: 13,6; 18,3] w grupie chemioterapii. Analiza wykazała zmniejszenie w grupie PEV ryzyka zgonu o 49% w porównaniu do CHT (HR=0,51 [95%CI: 0,43; 0,61], $p<0,05$).

Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	N _i /N _k	PEV, mies., mediana [95% CI]	CHT, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
IA1, data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.					
OS	442/444	31,5 [25,4; nie osiągnięto]	16,1 [13,9; 18,3]	0,47 [0,38; 0,58]	<0,00001
IA2, data odcięcia: 8 sierpnia 2024r.; mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.					
OS	442/444	33,8 [26,1; 39,3]	15,9 [13,6; 18,3]	0,51 [0,43; 0,61]	<0,05

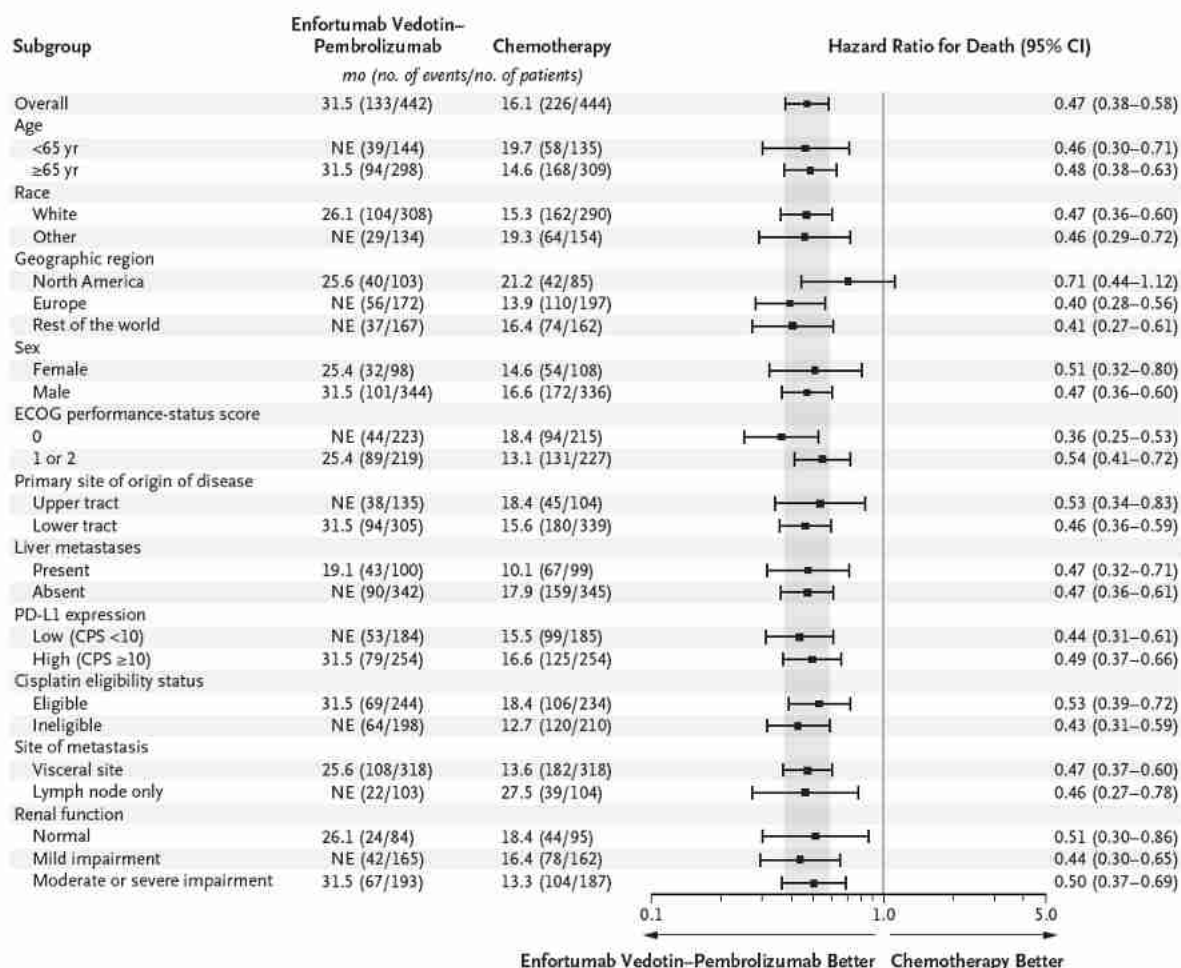
Krzywe Kaplana-Meiera wyraźnie pokazują wczesną separację na korzyść leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z leczeniem platyną w połączeniu z gemcytabiną, ze stale utrzymującą się przewagą.

Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite.



Wyniki analiz przeżycia wolnego od progresji były spójne pomiędzy populacją ITT, a wszystkimi wcześniej określonymi w ramach protokołu podgrupami chorych, w tym w podgrupach zdefiniowanych na podstawie statusu kwalifikacji do leczenia cisplatyną i statusu ekspresji PD-L1 (Ryc. 7).

Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite. Analiza w podgrupach.



Przeżycie całkowite - odsetek chorych, u których nie wystąpił zgon

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana czasu obserwacji 17,2 mies.) w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano istotnie statycznie większe niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych, u których nie wystąpił zgon:

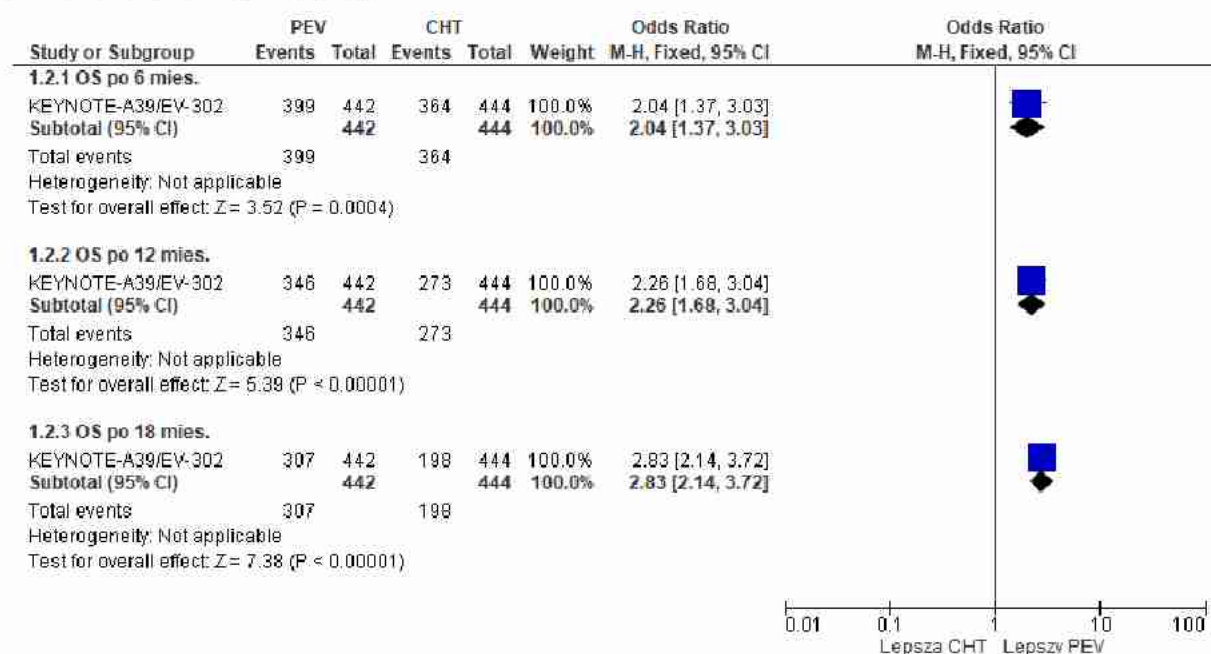
- po 6 mies.: 90% vs 82%, OR=2,04 [95%CI: 1,37; 3,03], p=0,0004; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0003; NNT_{17,2 mies.}=13 [95%CI: 8; 27];
- po 12 mies.: 78% vs 61%, OR=2,26 [95%CI: 1,68; 3,04], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,23], p<0,00001; NNT_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 10];
- po 18 mies.: 70% vs 45%, OR=2,83 [95%CI: 2,14; 3,72], p<0,00001; RD=0,25 [95%CI: 0,19; 0,31], p<0,00001; NNT_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6].

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite po 6, 12 i 18 miesiącach.

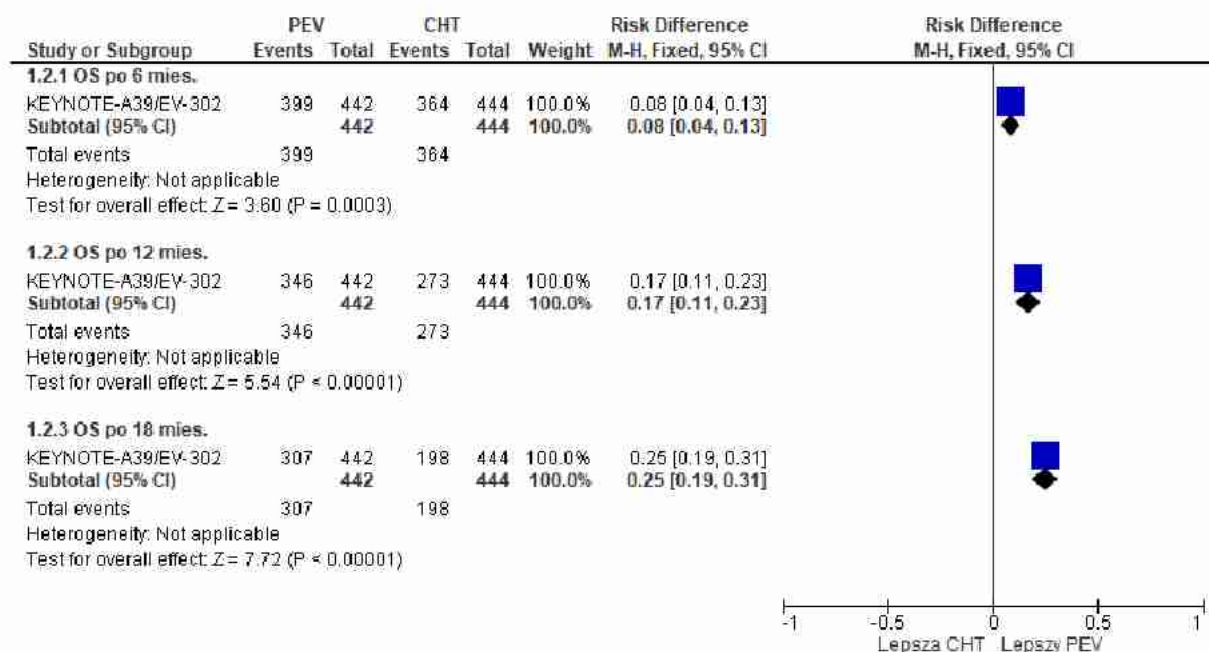
Punkt końcowy	ni* (%) / nk* (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IA 1, data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.							
OS po 6 mies.	399 (90) / 364 (82)	442/444	2,04 [1,37; 3,03]	0,0004	0,08 [0,04; 0,13]	0,0003	13 [8; 27]
OS po 12 mies.	346 (78) / 273 (61)	442/444	2,26 [1,68; 3,04]	<0,0001	0,17 [0,11; 0,23]	<0,0001	6 [5; 10]
OS po 18 mies.	307 (70) / 198 (45)	442/444	2,83 [2,14; 3,72]	<0,0001	0,25 [0,19; 0,31]	<0,0001	5 [4; 6]

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite po 6, 12 i 18 miesiącach (OR).



Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite po 6, 12 i 18 miesiącach (RD).



5.3 Odpowiedź na leczenie

Obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) zdefiniowano jako odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR) zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Dodatkowo analizowano częstość występowania choroby stabilnej (ang. *stable disease*, SD) oraz choroby postępującej (ang. *progressive disease*, PD). Ocena odpowiedzi na leczenie została przeprowadzona w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR).

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana czasu obserwacji 17,2 mies.) potwierdzona obiektywna odpowiedź na leczenie występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych leczonych chemioterapią (68% vs 44%, OR=2,62 [95%CI: 1,99; 3,45], $p < 0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,17; 0,30], $p < 0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6]).

Zarówno częstość występowania całkowitej, jak i częściowej odpowiedzi na leczenie była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych stosujących chemioterapią (CR: 29% vs 13%, OR=2,88 [95%CI: 2,03; 4,08], $p < 0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], $p < 0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=7 [95%CI: 5; 9]; PR: 39% vs 32%, OR=1,34 [95%CI: 1,02; 1,77], $p = 0,04$; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,13], $p = 0,04$; NNT_{17,2 mies.}=15 [95%CI: 8; 256]).

Wyniki wskazują również na istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapią częstość występowania choroby stabilnej (19% vs 34%, OR=0,45 [95%CI: 0,33; 0,62], $p < 0,00001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], $p < 0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=na) i choroby postępującej (9% vs 14%, OR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,93], $p = 0,02$; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], $p = 0,02$; NNT_{17,2 mies.}=na), co wynikało z faktu, że zdecydowana większość chorych w ramieniu PEV uzyskiwała całkowitą (CR) lub częściową (PR) odpowiedź na leczenie.

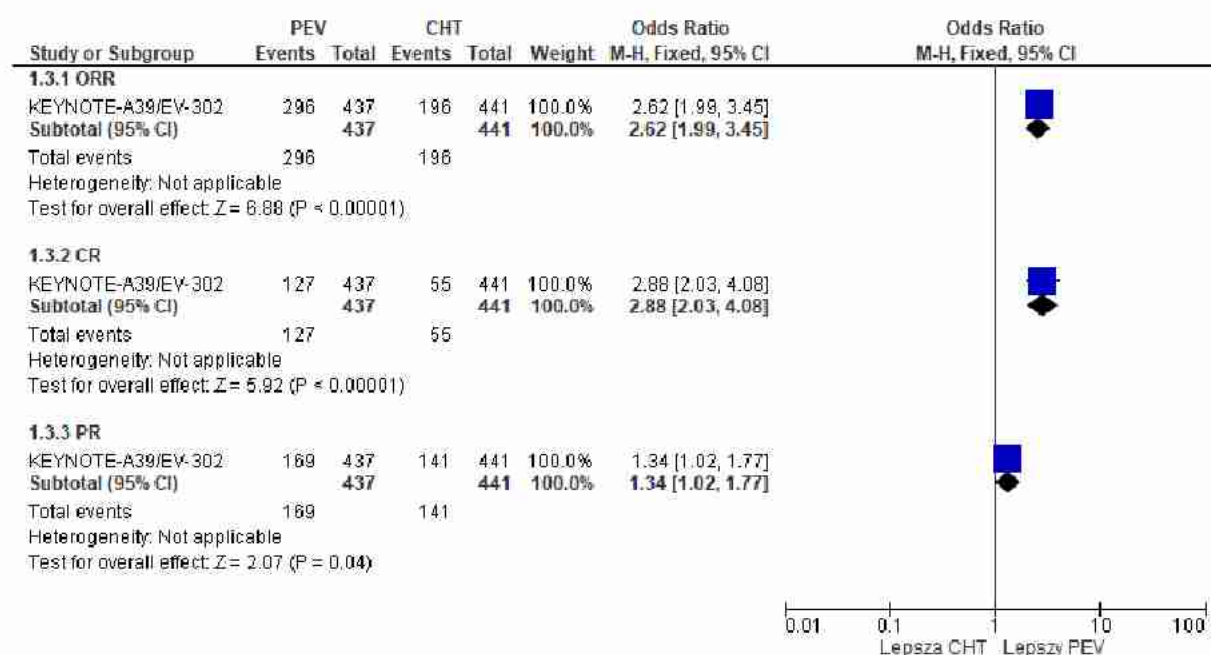
Wyniki dla przedłużonej obserwacji (mediana: 29,1 mies.) w zakresie potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie są spójne z wyniki dla poprzedniej analizy, przy czym w obu ramionach więcej pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie (30% vs 15%, OR=2,58 [95%CI: 1,84; 3,60], $p<0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,10; 0,21], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 4; 10]).

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR.

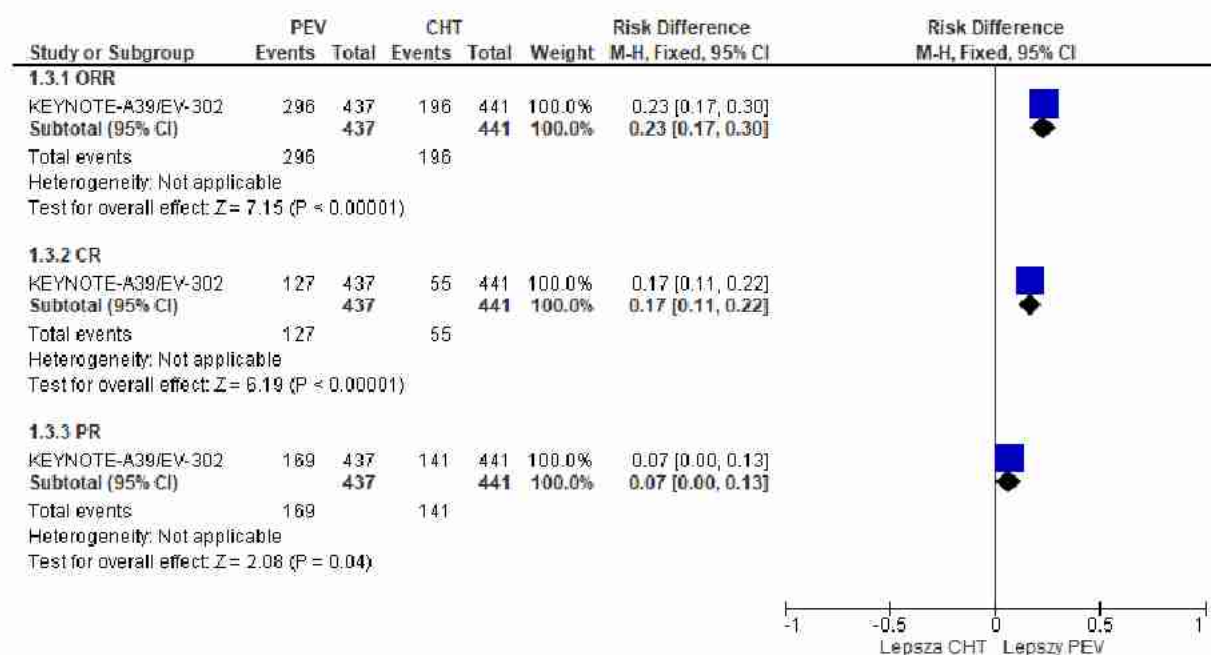
Punkt końcowy	ni* (%) / nk* (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
IA1, data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.							
ORR	296 (68) / 196 (44)	437/441	2,62 [1,99; 3,45]	<0,0001	0,23 [0,17; 0,30]	<0,0001	5 [4; 6]
CR	127 (29) / 55 (13)	437/441	2,88 [2,03; 4,08]	<0,0001	0,17 [0,11; 0,22]	<0,0001	7 [5; 9]
PR	169 (39) / 141 (32)	437/441	1,34 [1,02; 1,77]	0,04	0,07 [0,004; 0,13]	0,04	15 [8; 256]
SD	82 (19) / 149 (34)	437/441	0,45 [0,33; 0,62]	<0,0001	-0,15 [-0,21; -0,09]	<0,0001	na
PD	38 (9) / 60 (14)	437/441	0,60 [0,39; 0,93]	0,02	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,02	na
IA2, data odcięcia: 8 sierpnia 2024 r.; mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.							
ORR	295 (68) / 195 (44)	437/441	2,62 [1,99; 3,45]	<0,0001	0,23 [0,17; 0,30]	<0,0001	5 [4; 6]
CR	133 (30) / 64 (15)	437/441	2,58 [1,84; 3,60]	<0,0001	0,16 [0,10; 0,21]	<0,0001	6 [4; 10]

ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie; CR - całkowita odpowiedź na leczenie; PR - częściowa odpowiedź na leczenie; SD - choroba stabilna; PD - choroba postępująca.

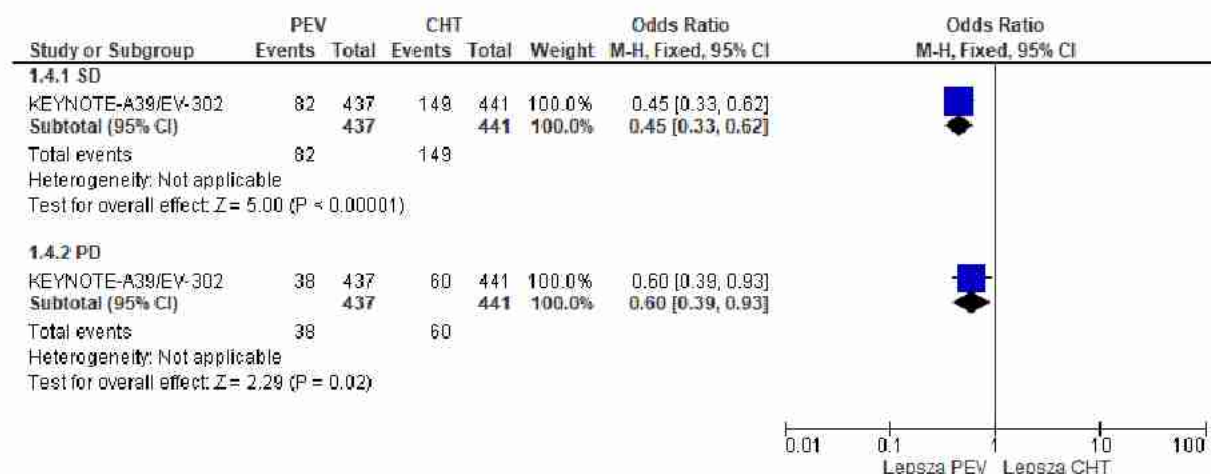
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (OR).



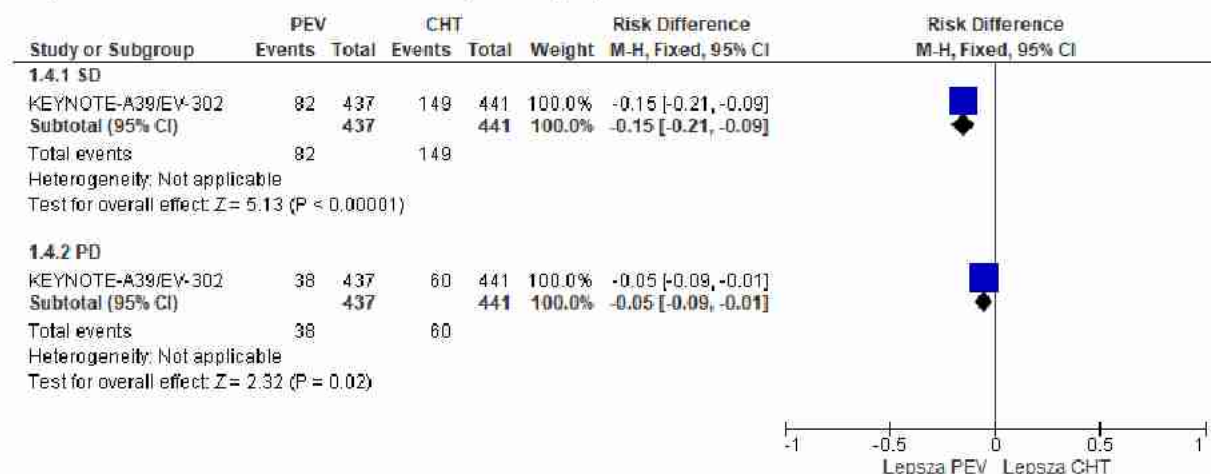
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (RD).



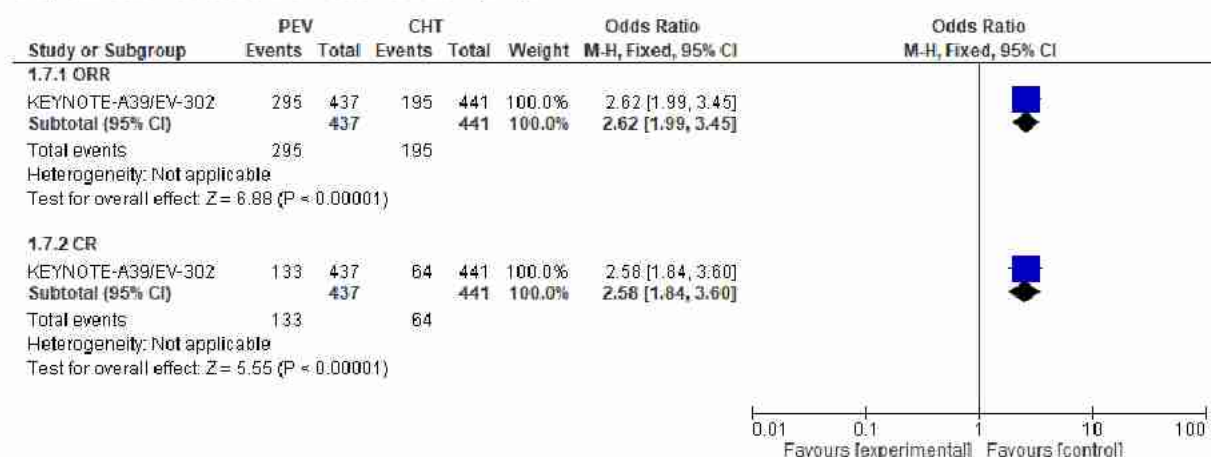
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (OR).



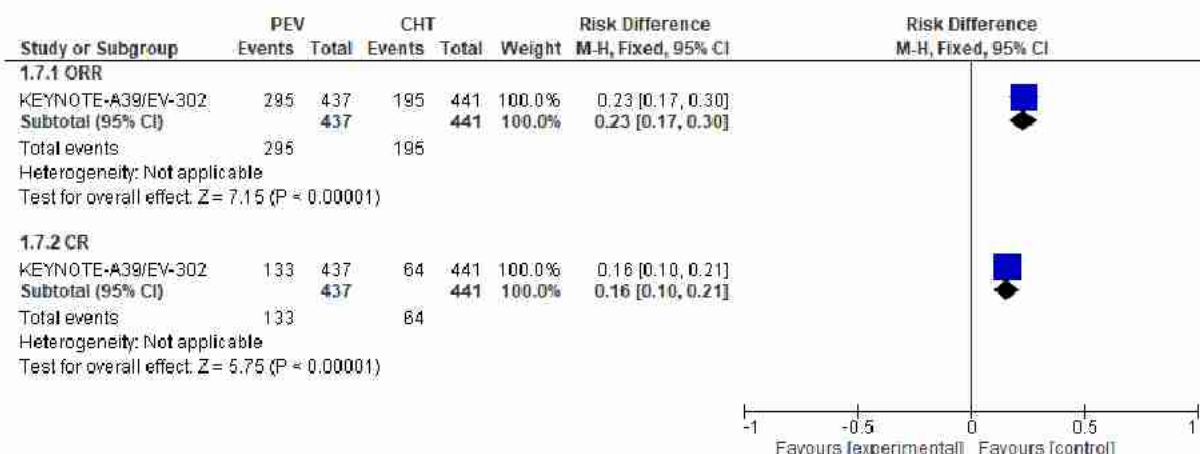
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (RD).



Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 29,1 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR (OR).

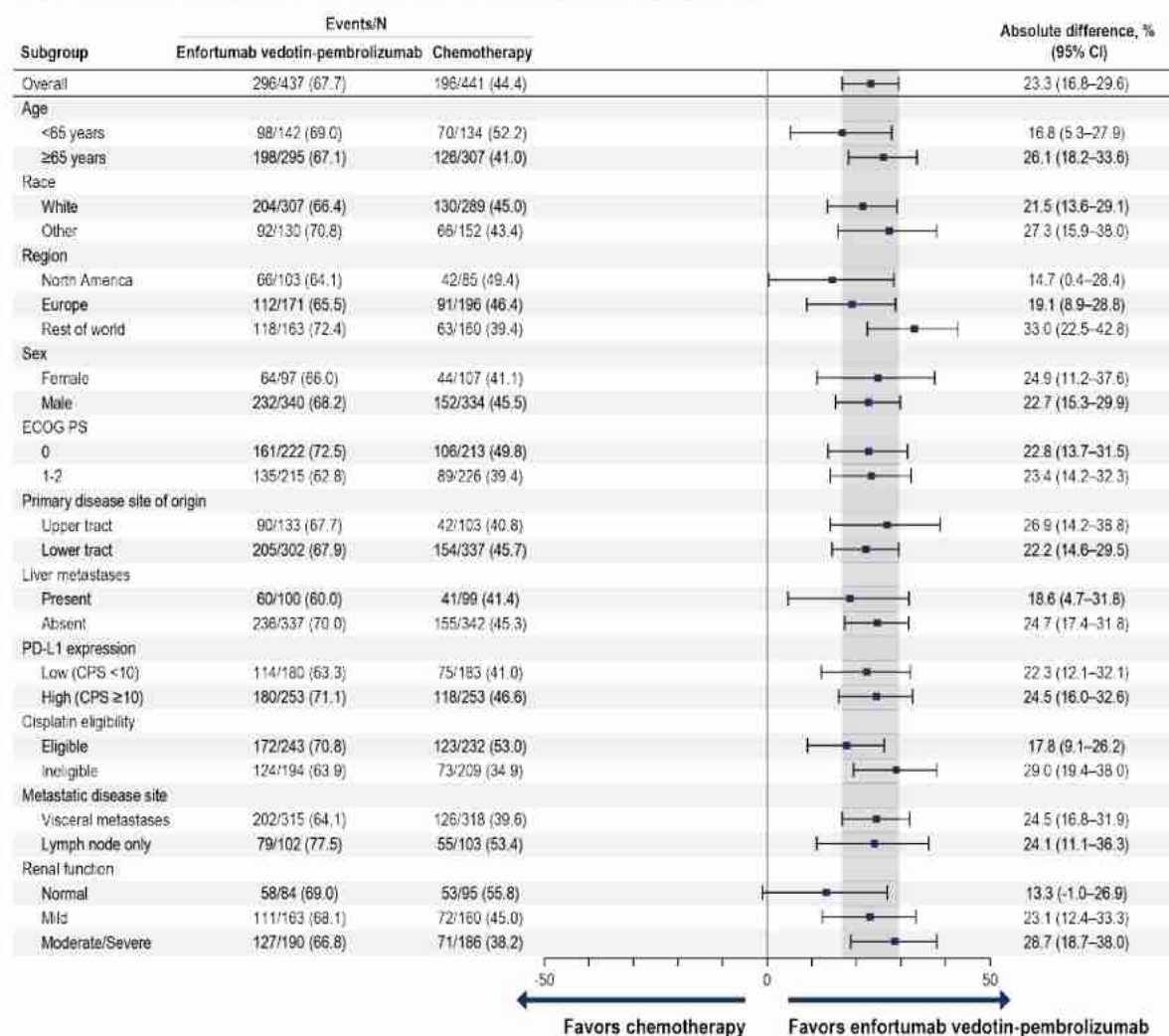


Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 29,1 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR (RD).



Wyniki analizy obiektywnej odpowiedzi były spójne między populacją ITT, a wszystkimi wcześniej określonymi w ramach protokołu podgrupami (Ryc. 16).

Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Obiektywna odpowiedź na leczenie - ocena BICR. Analiza w podgrupach.



Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) oceniano jedynie u chorych, którzy tę odpowiedź osiągnęli.

Dla daty odcięcia 8 sierpnia 2023 r. (mediana: 17,2 mies.) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie według BICR nie została osiągnięta [95% CI: 20,2 mies.; nie osiągnięto] w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i wyniosła 7,0 mies. [95%CI: 6,2; 10,2]] w ramieniu chemioterapii.

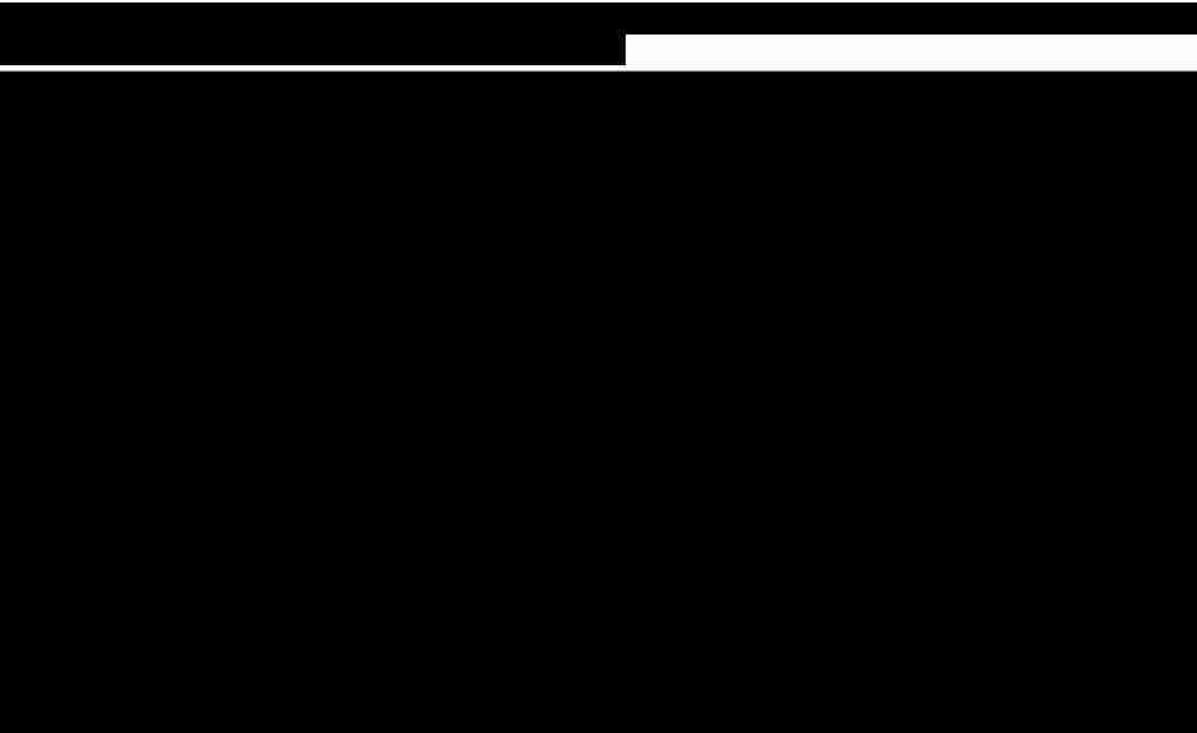
W ramach przedłużonej obserwacji (mediana: 29,1 mies.) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie według BICR wyniosła 23,3 [95%CI: 18,8; nie osiągnięto] w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i wyniosła 7,0 mies. [95%CI: 6,2; 9,0]] w ramieniu chemioterapii.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.

Punkt końcowy	N _i /N _k	PEV, mies., mediana [95%CI]	CHT, mies., mediana [95%CI]
IA1, data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.			
Czas trwania ORR	296/196	nie osiągnięto [20,2; nie osiągnięto]	7,0 [6,2; 10,2]
IA2, data odcięcia: 8 sierpnia 2024r.; mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.			
Czas trwania ORR	295 /195	23,3 [17,8; nie osiągnięto]	7,0 [6,2; 9,0]
Czas trwania CR	133/64	nie osiągnięto	15,2 [10,3; nie osiągnięto]

ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie.

Krzywe Kaplana-Meiera wyraźnie pokazują wczesną separację na korzyść leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z leczeniem platyną w połączeniu z gemcytabiną, z utrzymującą się przewagą do 18 miesięcy.



[illegible]

5.4 Jakość życia

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 wyniki raportowane przez pacjentów (ang. patient-reported outcomes, PROs) obejmowały ocenę pogorszenia bólu wg kwestionariusza *Brief Pain Inventory Short Form* (BPI-SF) oraz ocenę jakości życia według kwestionariusza *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC QLQ-C30) oraz kwestionariusza *EuroQol Group-5-Dimension-5-Level* (EQ-5D-5L). Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

Wszyscy chorzy zachęceni byli do wypełnienia kwestionariuszy w celu oceny jakości życia, a dane były zbierane elektronicznie 1. Dnia cyklu przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, raz w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, w 14. tygodniu, a następnie raz na 3 tygodnie przez pozostałą część badania, w trakcie obserwacji progresji i przeżycia. Statystyki podsumowujące przedstawiono dla punktów czasowych analizy z co najmniej 20% wskaźnikiem ukończenia w obu grupach leczenia.

5.4.1 Pogorszenie bólu wg kwestionariusza BPI-SF

Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) to 9-elementowy kwestionariusza do samodzielnego wypełniania, służący do oceny nasilenia bólu u pacjenta i wpływu tego bólu na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Wyniki BPI SF dotyczące nasilenia bólu wahają się od 0 do 10, przy czym wyższy wynik wskazuje na większy ból (patrz rozdz. 14.9). W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 analizowano dwie domeny kwestionariusza: Q3 (najgorszy ból) i Q7 (stosowanie leków opioidowych).

Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi w zakresie wyników raportowanych przez pacjentów był czas do pogorszenia bólu (TTPP) wg kwestionariusza BPI-SF oraz średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w zakresie najgorszego bólu w 26. tygodniu (BPI-SF Q3). Jak wspomniano w publikacji Powles 2024 do badania KEYNOTE-A39/EV-302 ze

względem na uzyskane wyniki w zakresie czasu do pogorszenia bólu dodatkowe inne wyniki zgłaszane przez pacjenta w hierarchii statystycznej nie zostały formalnie przetestowane.

Badanie miało na celu porównanie terapii stosowanym w ramach pierwszej linii leczenia, zgodnie z początkowym protokołem pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i chemioterapii, a nie całej sekwencji leczenia w przerzutowym raku urotelialnym. W związku z tym, wyniki raportowane przez pacjentów obejmują głównie okres 18 tygodni od rozpoczęcia leczenia, co wynika z faktu czasu trwania leczenia chemioterapią w ramieniu kontrolnym. Stosowanie terapii podtrzymującej zostało uwzględnione dopiero w późniejszym czasie i to nie wszystkich krajach.

[illegible]

1	2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31	32

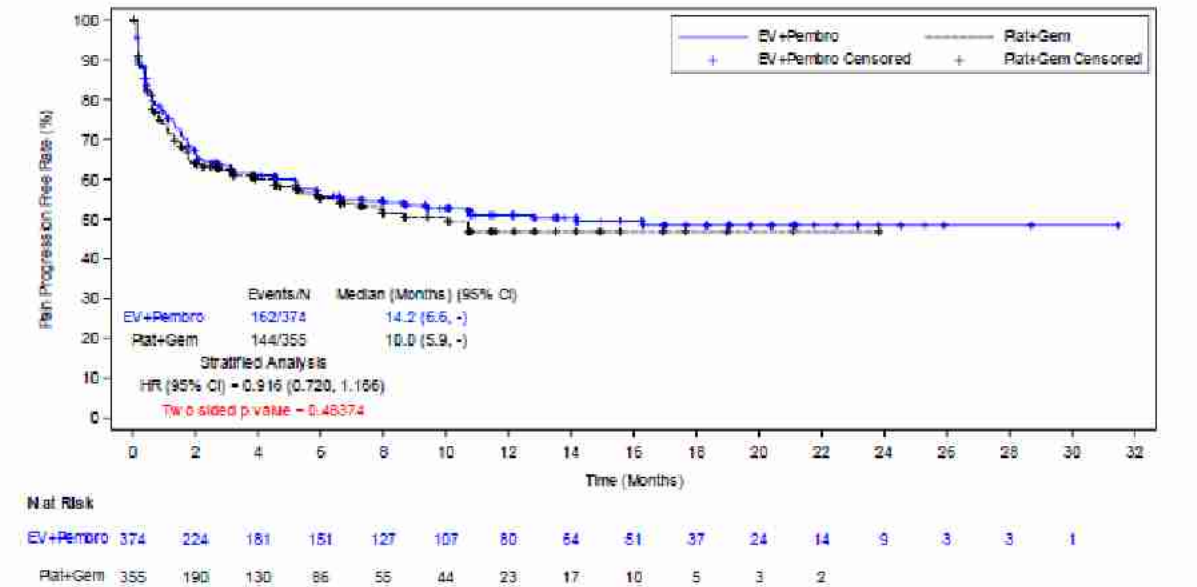
Czas do pogorszenia bólu

Czas do pogorszenia bólu (TTPP) wg kwestionariusza BPI-SF zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty progresji bólu na podstawie BPI-SF Q3 (najgorszy ból) i Q7 (przyjęty lek przeciwbólowy opioidowy). TTPP testowano po uznaniu różnic w leczeniu pod względem PFS, OS i ORR za istotne statystycznie.

W momencie zbierania danych (8 sierpnia 2023 r.) TTPP nie uległ istotnemu wydłużeniu w wyniku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (HR=0,916 [95%CI: 0,720; 1,166], p=ns) (Ryc. 18). Mediana TTPP była numerycznie dłuższa w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (14,2 miesiąca) w porównaniu

z ramieniem chemioterapii (10,0 miesięcy). W grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny 55,7% i 51,0% pacjentów zgłosiło okres bez progresji bólu wynoszący odpowiednio co najmniej 6 i 12 miesięcy w porównaniu do 55,2% i 46,9% pacjentów leczonych chemioterapią.

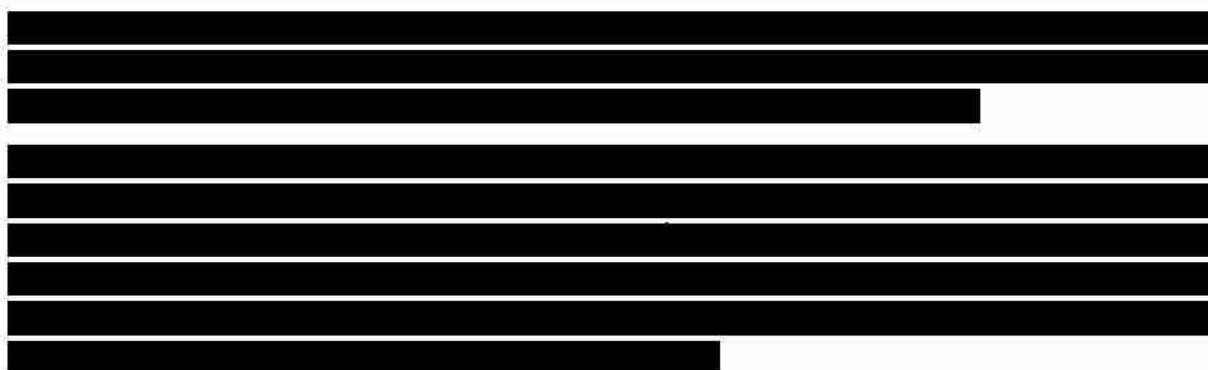
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Czas do pogorszenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF.





5.4.2 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Podstawowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to trzydziestoelementowe narzędzie, powszechnie akceptowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Składa się skali funkcjonalnej (ang. *functional scale*), skali dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (ang. *global health scale*) oraz skali dotyczącej objawów (ang. *symptom scale*). Wyniki ocenia się w skali od 0 do 100 zgodnie z instrukcją punktacji EORTC QLQ-C30. Wyższe wyniki w funkcjonalnej i globalnej skali QoL oznaczają lepsze funkcjonowanie, a wyższe wyniki na skalach objawów oznaczają większy stopień objawów. Wytyczne sugerują, że zmiana o co najmniej 10 punktów jest uznawana za istotną klinicznie dla wszystkich skal.⁴



⁴ Liczniesze dowody wskazują, że klinicznie istotne różnice mogą się różnić w zależności od skali, kierunku zmian, rodzaju nowotworu, a także metody szacowani (Musoro 2023).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

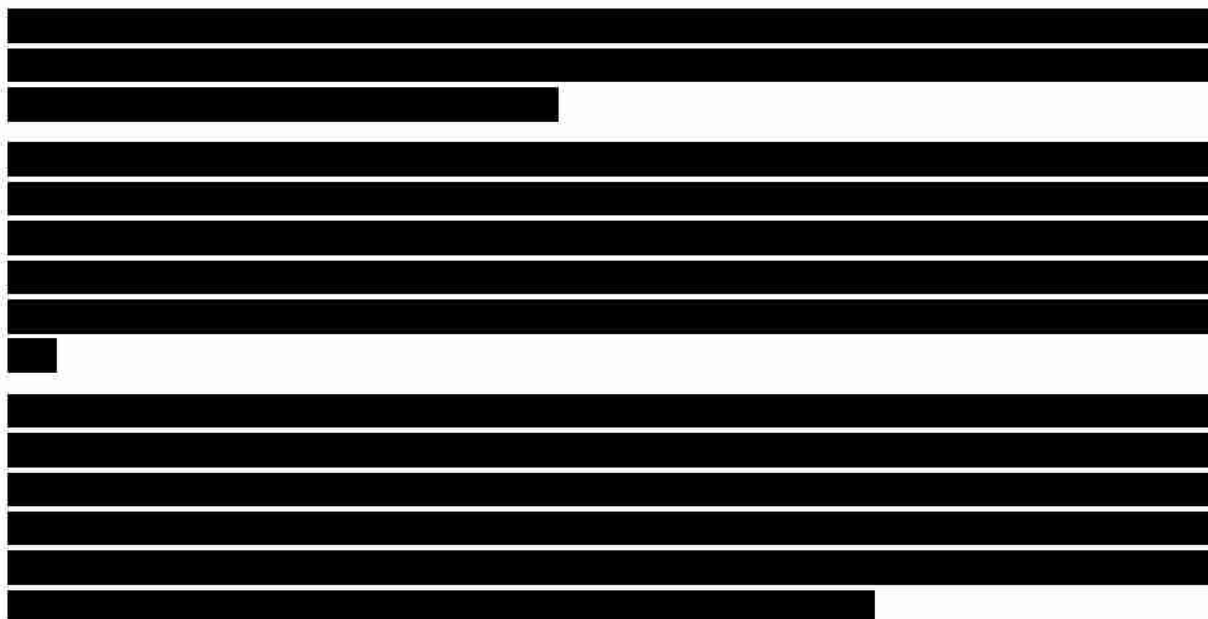
[REDACTED]

[REDACTED]



5.4.3 Jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L

EQ-5D-5L to ogólna miara jakości życia oparta na preferencjach. Kwestionariusz składa się z: 5 domen (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i niepokój/przygnębienie) oraz wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS). VAS ocenia się w skali od 0 do 100, gdzie wyższe wartości wskazują na wyższą jakość życia. W badaniu KEYNOTE-052 za zmianę istotną klinicznie uznano 7 punktów.





6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego – KEYNOTE-A39/EV-302.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane przerwanie leczenia łącznie,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu/szczególnego zainteresowania⁵.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane spełniające co najmniej jedno kryterium: prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji, wywołujące wrodzone anomalie lub wady wrodzone, uniemożliwiające funkcjonowanie lub o wysokim znaczeniu medycznym. Szczegółowe definicje poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w aneksie (rozdz. 14.10).

Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku.

Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 17,2 miesiąca (data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.). W momencie analizy (data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.) mediana czasu trwania leczenia w grupie PEV wynosiła 9,4 miesiąca [zakres: 0,3; 31,9] (12 cykli [zakres: 1; 46]), w tym

⁵ zdarzenia niepożądane, które były wcześniej związane z leczeniem pembrolizumabem lub enfortumabem wedotyny.

mediana czasu trwania leczenia EV wyniosła 7 miesięcy (9 cykli), a pembrolizumabem 8,5 miesiąca (11 cykli). W grupie chemioterapii mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,1 miesiąca [zakres: 0,0; 7,7] (6 cykli [zakres: 1;6]).

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie danych z publikacji pełnotekstowej Powles 2024.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oraz chemioterapii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 28. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.

Zdarzenie niepożądane, n (%)	PEV (N=440)	CHT (N=433)
zdarzenia niepożądane łącznie	439 (99,8)	427 (98,6)
zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie	321 (73,0)	341 (78,8)
ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie	220 (50,0)	169 (39,0)
zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie	19 (4,3)	14 (3,2)
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie	175 (39,8)	93 (21,5)
zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie	184 (41,8)	177 (40,9)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	427 (97,0)	414 (95,6)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie	246 (55,9)	301 (69,5)
ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	122 (27,7)	85 (19,6)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie	4 (0,9)	4 (0,9)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie	154 (35,0)	80 (18,5)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie	179 (40,7)	164 (37,9)
poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem*		
obwodowa neuropatia czuciowa	220 (50,0)	43 (9,9)
świąd	175 (39,8)	21 (4,8)
tyśnienie	146 (33,2)	34 (7,9)
wysypka plamisto-grudkowa	144 (32,7)	14 (3,2)
zmęczenie	129 (29,3)	156 (36,0)
biegunka	121 (27,5)	48 (11,1)
zmniejszony apetyt	118 (26,8)	98 (22,6)
nudności	89 (20,2)	168 (38,8)
anemia	61 (13,9)	245 (56,6)
neutropenia	40 (9,1)	180 (41,6)
trombocytopenia	15 (3,4)	148 (34,2)
poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3*		
wysypka plamisto-grudkowa	34 (7,7)	0 (0)

Zdarzenie niepożądane, n (%)	PEV (N=440)	CHT (N=433)
hiperglikemia	22 (5,0)	0 (0)
neutropenia	21 (4,8)	130 (30,0)
anemia	15 (3,4)	136 (31,4)
zmniejszona liczba neutrofilii	11 (2,5)	39 (9,0)
trombocytopenia	2 (0,5)	89 (19,4)
zmniejszona liczba płytek krwi	0 (0)	28 (6,5)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny^		
reakcje skórne	294 (66,8)	60 (13,9)
neuropatia obwodowa	278 (63,2)	53 (12,2)
zaburzenia oczu	94 (21,4)	12 (2,8)
hiperglikemia	57 (13,0)	3 (0,7)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny^		
reakcje skórne	68 (15,5)	1 (0,2)
neuropatia obwodowa	30 (6,8)	0 (0)
hiperglikemia	27 (6,1)	0 (0)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu^		
ciężkie reakcje skórne	75 (17,0)	2 (0,5)
niedoczynność tarczycy	47 (10,7)	3 (0,7)
zapalenie płuc	42 (9,5)	1 (0,2)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu^		
ciężkie reakcje skórne	52 (11,8)	0 (0)

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to zdarzenia, w przypadku których istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że zostały spowodowane badanym leczeniem, zgodnie z oceną badacza. *uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów w dowolnej grupie leczenia; **uwzględniono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej grupie leczenia; ^uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w dowolnej grupie leczenia.

6.1 Zdarzenia niepożądane

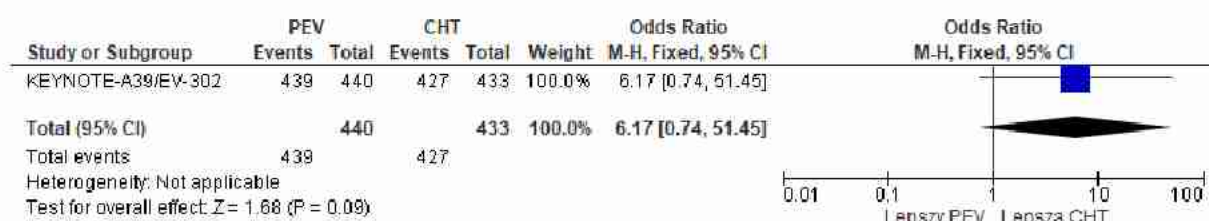
6.1.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były porównywalne w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i grupie chorych stosujących chemioterapię (100% vs 99%, OR=6,17 [95%CI: 0,74; 51,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,0003; 0,02], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na).

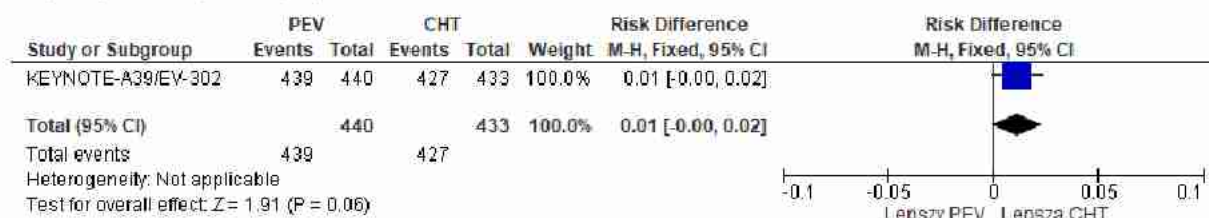
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	439 (100) / 427 (99)	440/433	6,17 [0,74; 51,45]	ns	0,01 [-0,0003; 0,02]	ns	na

Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.2 Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie

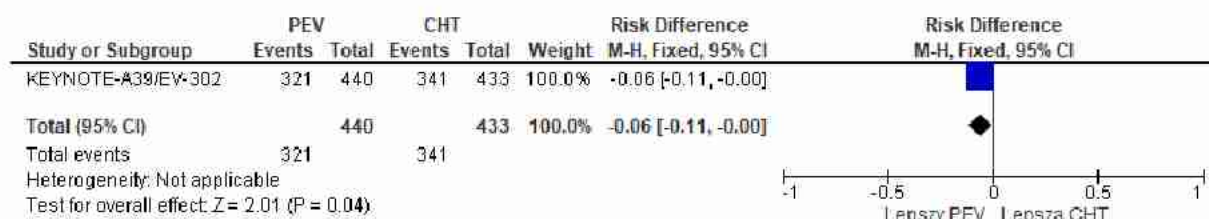
W grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie stosującej chemioterapię (73% vs 79%, OR=0,73 [95%CI: 0,53; 0,99], p=0,046; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,001], p=0,04; NNH_{17,2 mies.}=na).

Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN st. ≥ 3 łącznie	321 (73) / 341 (79)	440/433	0,73 [0,53; 0,99]	0,046	-0,06 [-0,11; -0,001]	0,04	na

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR).

Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).



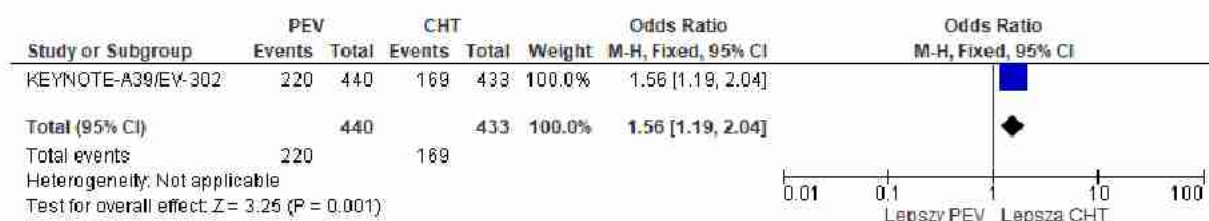
6.1.3 Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię (50% vs 39%, OR=1,56 [95%CI: 1,19; 2,04], $p=0,001$; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,18], $p=0,001$; NNH_{17,2 mies.}=9 [95%CI: 5; 22]).

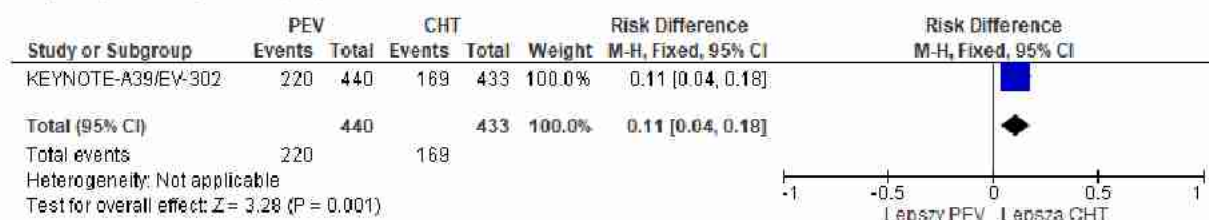
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN łącznie	220 (50) / 169 (39)	440/433	1,56 [1,19; 2,04]	0,001	0,11 [0,04; 0,18]	0,001	9 [5; 22]

Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie wystąpiły u 19 pacjentów w grupie PEV (ostra niewydolność oddechowa, zatrzymanie akcji serca, zespół dysfunkcji

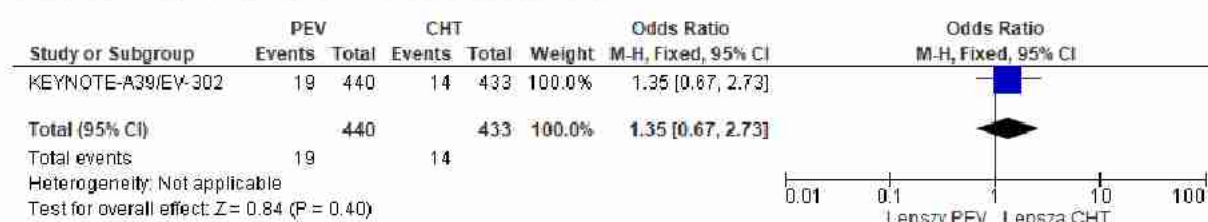
wielonarządowej, niewydolność oddechowa, sepsa, osłabienie, niewydolność serca, zatrzymanie krążenia i oddychania, krwotok śródmózgowy, COVID-19, zgon, biegunka, choroba płuc o podłożu immunologicznym, zaburzenia układu nerwowego, zapalenie płuc, zachyłkowe zapalenie płuc, niewydolność nerek, nagły zgon) i u 14 pacjentów w grupie chemioterapii (zatrzymanie akcji serca, sepsa, ostra niewydolność prawej komory, udar naczyniowy mózgu, przewlekła obturacyjna choroba płuc, gorączka neutropeniczna, sepsa neutropeniczna i zawał mięśnia sercowego).

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu łącznie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny oraz w grupie chemioterapii (4% vs 3%, OR=1,35 [95%CI: 0,67; 2,73], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na).

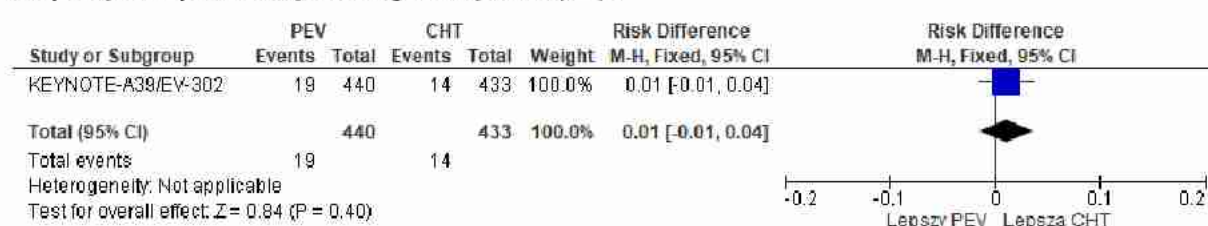
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prow. do zgonu łącznie	19 (4) / 14 (3)	440/433	1,35 [0,67; 2,73]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na

Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (OR).



Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (RD).



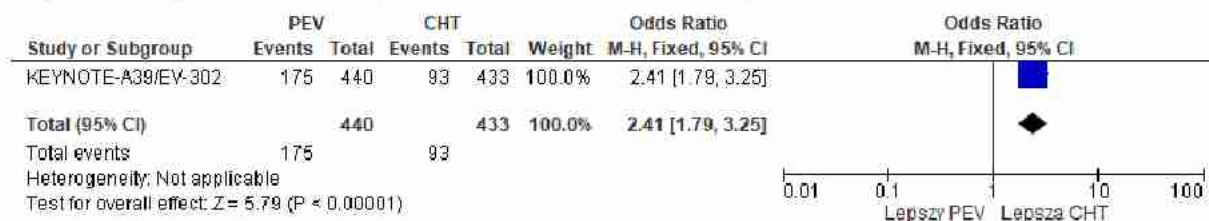
6.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie

W grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością niż w grupie stosującej chemioterapię (40% vs 22%, OR=2,41 [95%CI: 1,79; 3,25], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,12; 0,24], p<0,00001; NNH_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 8]).

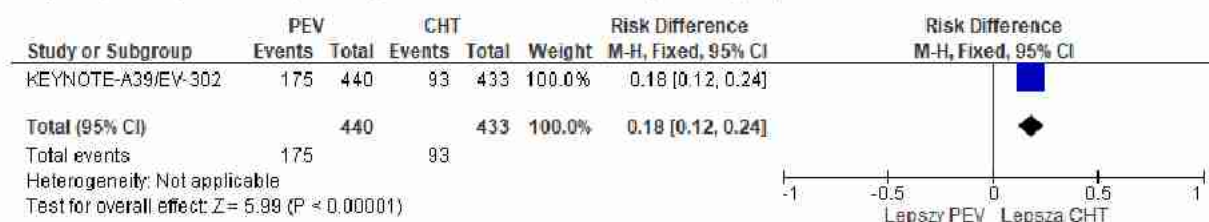
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prow. do przerywania leczenia łącznie	175 (40) / 93 (22)	440/433	2,41 [1,79; 3,25]	<0,01	0,18 [0,12; 0,24]	<0,01	5 [4; 8]

Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia łącznie (OR).



Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia łącznie (RD).



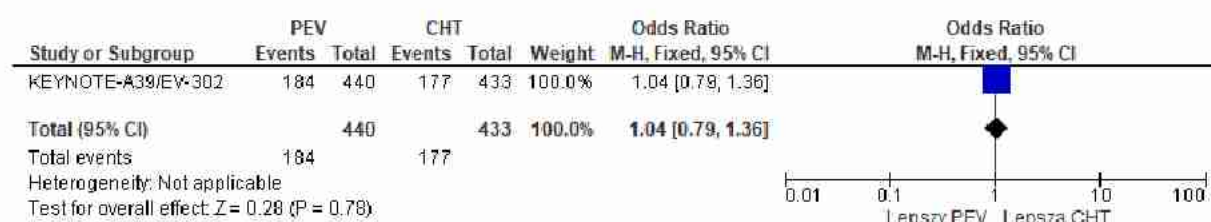
6.1.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie występowały z porównywalną częstością w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny oraz w grupie chemioterapii (42% vs 41%, OR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,36], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na).

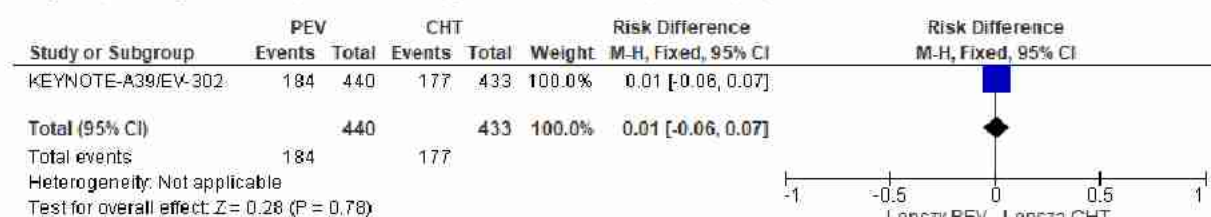
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prow. do zmniejszenia dawki łącznie	184 (42) / 177 (41)	440/433	1,04 [0,79; 1,36]	ns	0,01 [-0,06; 0,07]	ns	na

Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (OR).



Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (RD).



6.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

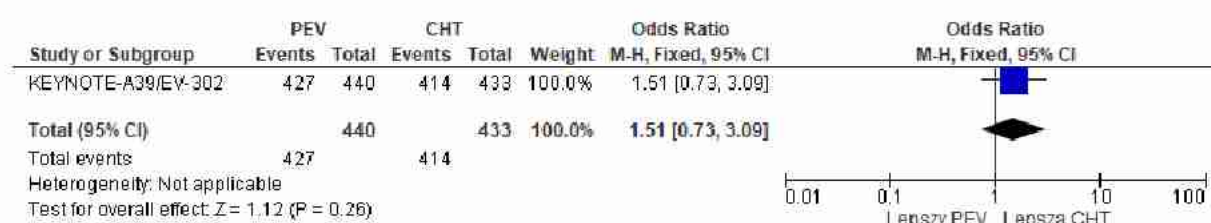
6.2.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie były porównywalne w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i grupie chorych stosujących chemioterapię (97% vs 96%, OR=1,51 [95%CI: 0,72; 3,09], $p=ns$; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], $p=ns$; NNH_{17,2 mies.}=na).

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem łącznie	427 (97) / 414 (96)	440/433	1,51 [0,73; 3,09]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na

Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



6.2.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w grupie chorych leczonych pembrolizumabem wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- obwodowej neuropatii czuciowej: 50% vs 10%, OR=9,07 [95%CI: 6,29; 13,08], $p < 0,00001$; RD=0,40 [95%CI: 0,35; 0,46], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=2 [95%CI: 2; 3];
- świądu: 40% vs 5%, OR=12,96 [95%CI: 8,03; 20,90], $p < 0,00001$; RD=0,35 [95%CI: 0,30; 0,40], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=2 [95%CI: 2; 3];
- łysienia: 33% vs 8%, OR=5,83 [95%CI: 3,90; 8,72], $p < 0,00001$; RD=0,25 [95%CI: 0,20; 0,30], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=3 [95%CI: 3; 4];
- wysypki plamisto-grudkowej: 33% vs 3%, OR=14,56 [95%CI: 8,25; 25,71], $p < 0,00001$; RD=0,29 [95%CI: 0,25; 0,34], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=3 [95%CI: 2; 4];
- biegunki: 28% vs 11%, OR=3,04 [95%CI: 2,11; 4,39], $p < 0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,11; 0,22], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 4; 8];

oraz istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

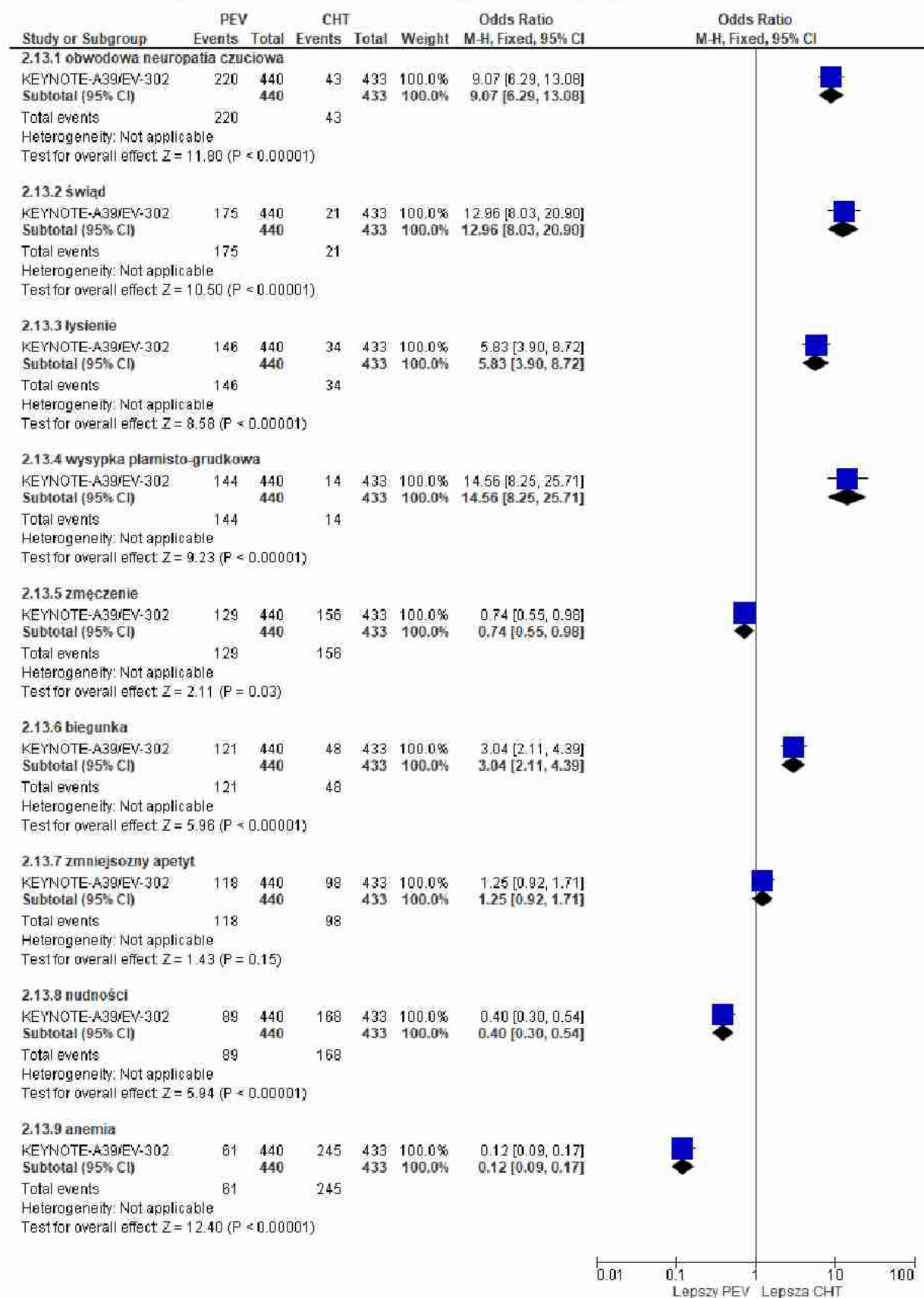
- zmęczenia: 29% vs 36%, OR=0,74 [95%CI: 0,55; 0,98], $p = 0,03$; RD=-0,07 [95%CI: -0,13; -0,01], $p = 0,03$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- nudności: 20% vs 39%, OR=0,40 [95%CI: 0,30; 0,54], $p < 0,00001$; RD=-0,19 [95%CI: -0,25; -0,13], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- anemii: 14% vs 57%, OR=0,12 [95%CI: 0,09; 0,17], $p < 0,00001$; RD=-0,43 [95%CI: -0,48; -0,37], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- neutropenii: 9% vs 42%, OR=0,14 [95%CI: 0,10; 0,20], $p < 0,00001$; RD=-0,32 [95%CI: -0,38; -0,27], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- trombocytopenii: 3% vs 34%, OR=0,07 [95%CI: 0,04; 0,12], $p < 0,00001$; RD=-0,31 [95%CI: -0,36; -0,26], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na.

Częstości występowania zmniejszonego apetytu były porównywalne w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny oraz w grupie chemioterapii (27% vs 23%, OR=1,25 [95%CI: 0,92; 1,71], $p = ns$; RD=0,04 [95%CI: -0,02; 0,10], $p = ns$; NNH_{17,2 mies.}=na).

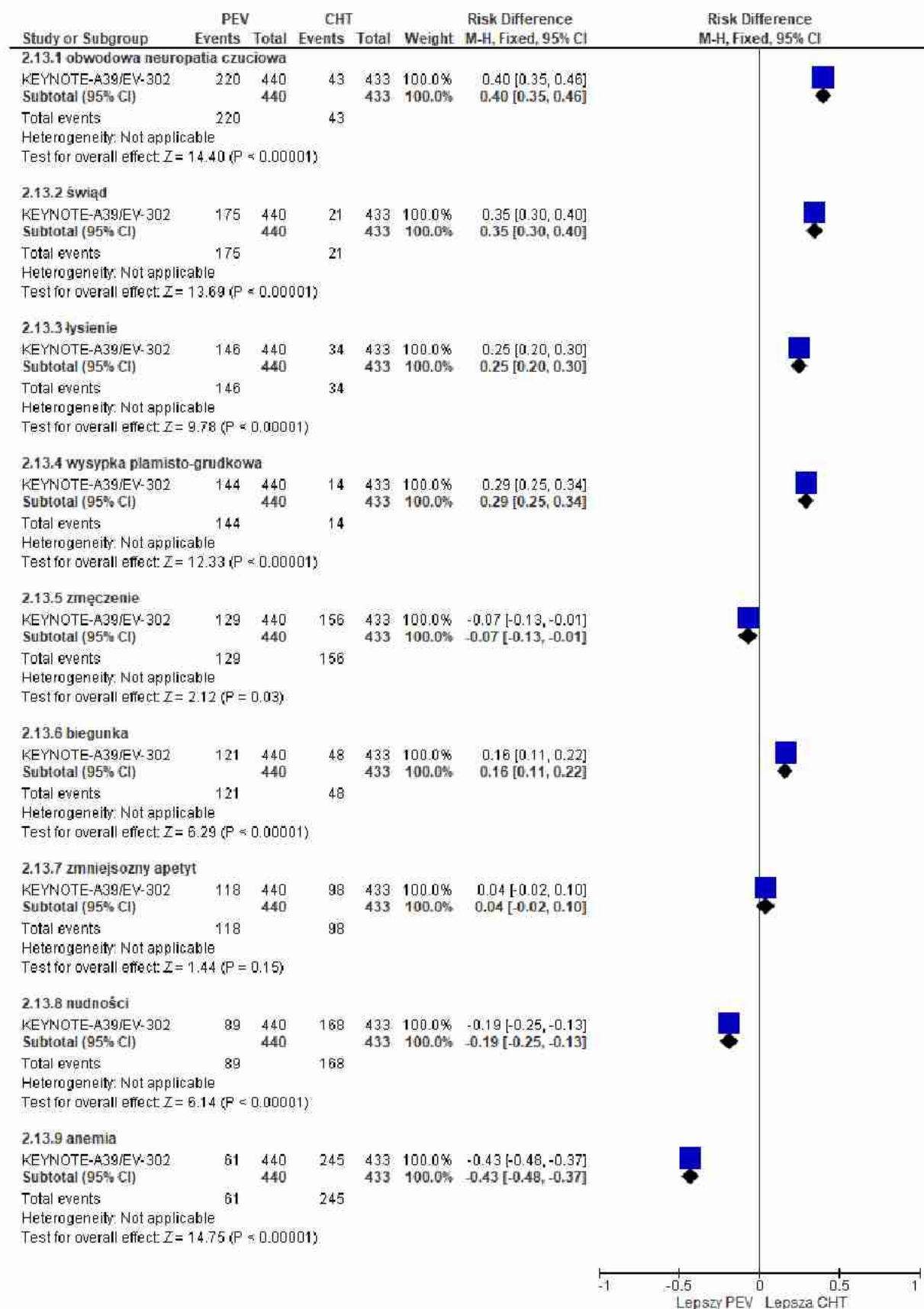
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
obwodowa neuropatia czuciowa	220 (50) / 43 (10)	440 / 433	9,07 [6,29; 13,08]	<0,00001	0,40 [0,35; 0,46]	<0,00001	2 [2; 3]
świąd	175 (40) / 21 (5)	440 / 433	12,96 [8,03; 20,90]	<0,00001	0,35 [0,30; 0,40]	<0,00001	2 [2; 3]
łysienie	146 (33) / 34 (8)	440 / 433	5,83 [3,90; 8,72]	<0,00001	0,25 [0,20; 0,30]	<0,00001	3 [3; 4]
wysypka plamisto-grudkowa	144 (33) / 14 (3)	440 / 433	14,56 [8,25; 25,71]	<0,00001	0,29 [0,25; 0,34]	<0,00001	3 [2; 4]
zmęczenie	129 (29) / 156 (36)	440 / 433	0,74 [0,55; 0,98]	0,03	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,03	na
biegunka	121 (28) / 48 (11)	440 / 433	3,04 [2,11; 4,39]	<0,00001	0,16 [0,11; 0,22]	<0,00001	6 [4; 8]
zmniejszony apetyt	118 (27) / 98 (23)	440 / 433	1,25 [0,92; 1,71]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
nudności	89 (20) / 168 (39)	440 / 433	0,40 [0,30; 0,54]	<0,00001	-0,19 [-0,25; -0,13]	<0,00001	na
anemia	61 (14) / 245 (57)	440 / 433	0,12 [0,09; 0,17]	<0,00001	-0,43 [-0,48; -0,37]	<0,00001	na
neutropenia	40 (9) / 180 (42)	440 / 433	0,14 [0,10; 0,20]	<0,00001	-0,32 [-0,38; -0,27]	<0,00001	na
trombocytopenia	15 (3) / 148 (34)	440 / 433	0,07 [0,04; 0,12]	<0,00001	-0,31 [-0,36; -0,26]	<0,00001	na

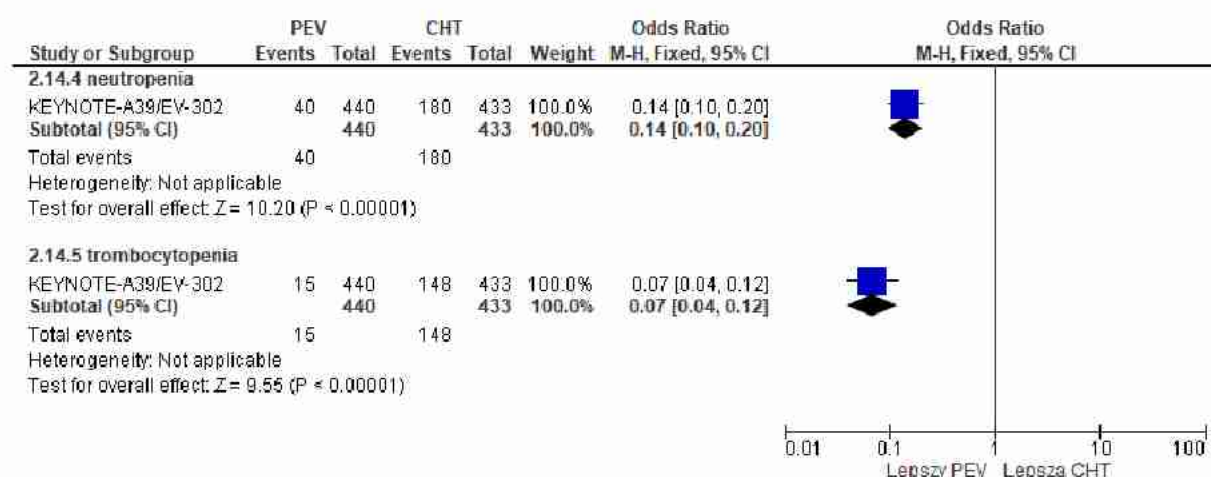
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 1 (OR).



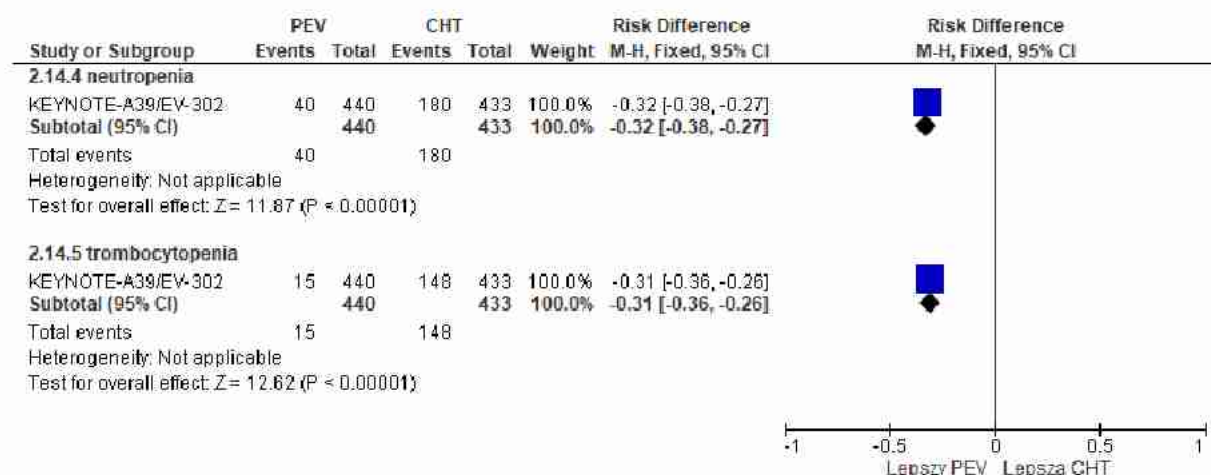
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 1 (RD).



Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 2 (OR).



Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 2 (RD).

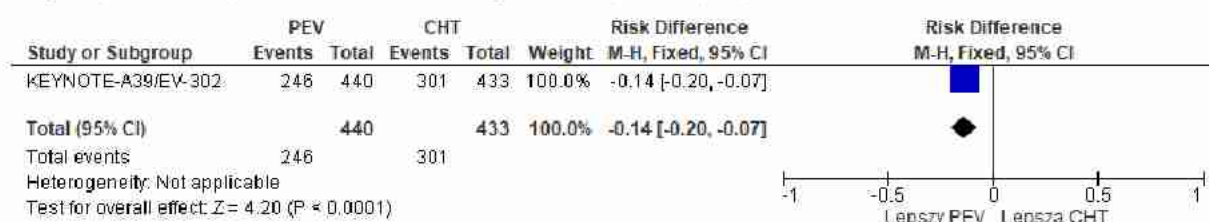


6.2.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię (56% vs 70%, OR=0,56 [95%CI: 0,42; 0,73], $p < 0,0001$; RD=-0,14 [95%CI: -0,20; -0,07], $p < 0,0001$; NNH_{17,2 mies.}=na).

Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie	246 (56) / 301 (70)	440 / 433	0,56 [0,42; 0,73]	<0,001	-0,14 [-0,20; -0,07]	<0,001	na

Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (OR).Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (RD).

6.2.4 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w grupie chorych leczonych pembrolizumabem wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 :

- wysypki plamisto-grudkowej: 8% vs 0%, OR=73,58; [95%CI: 4,50; 1204,13], $p=0,003$; RD=0,08 [95%CI: 0,05; 0,10], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=12 [95%CI: 9; 17];
- hiperglikemii: 5% vs 0%, OR=46,61 [95%CI: 2,82; 770,88], $p=0,007$; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=20 [95%CI: 14; 34];

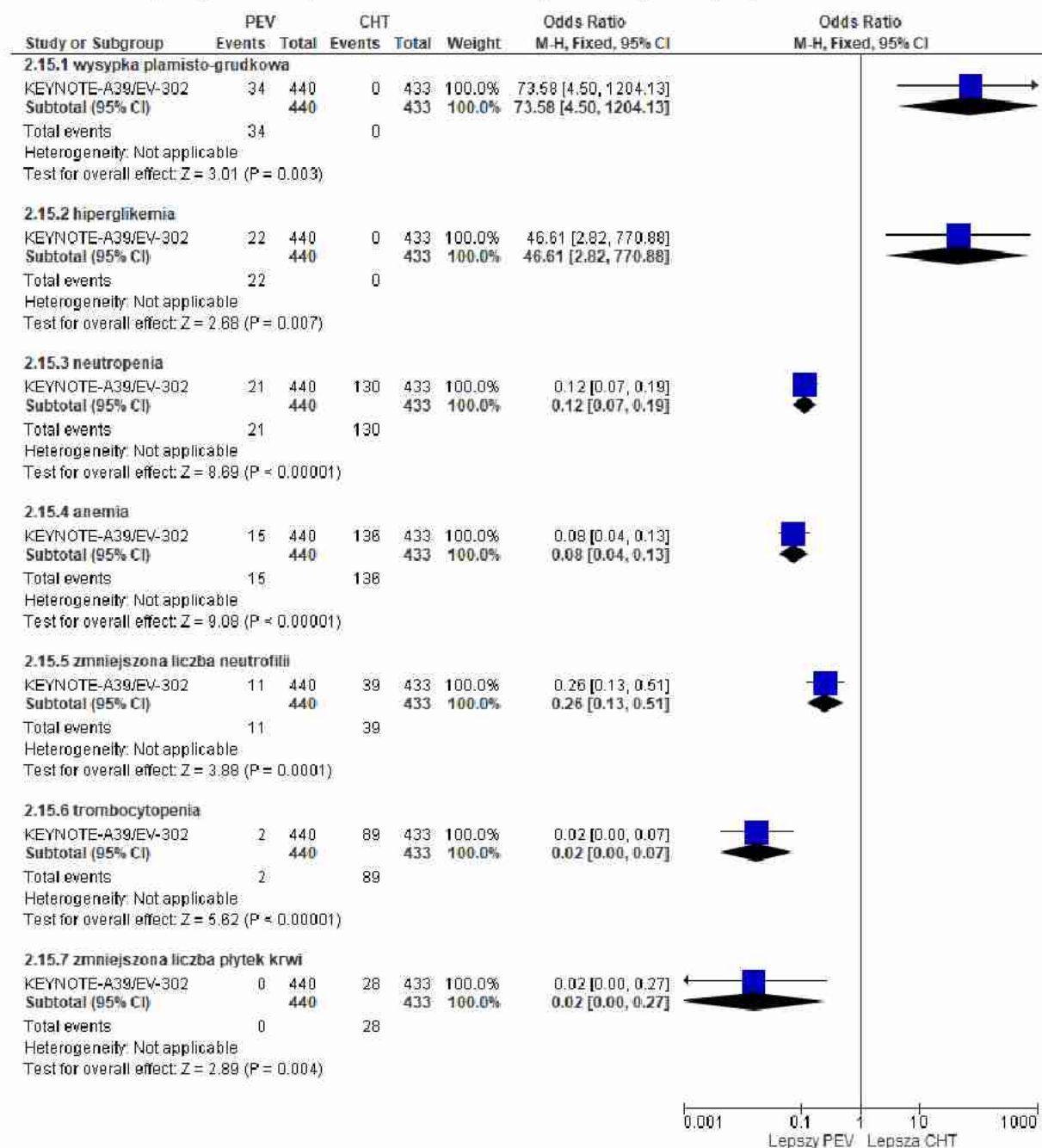
oraz istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 :

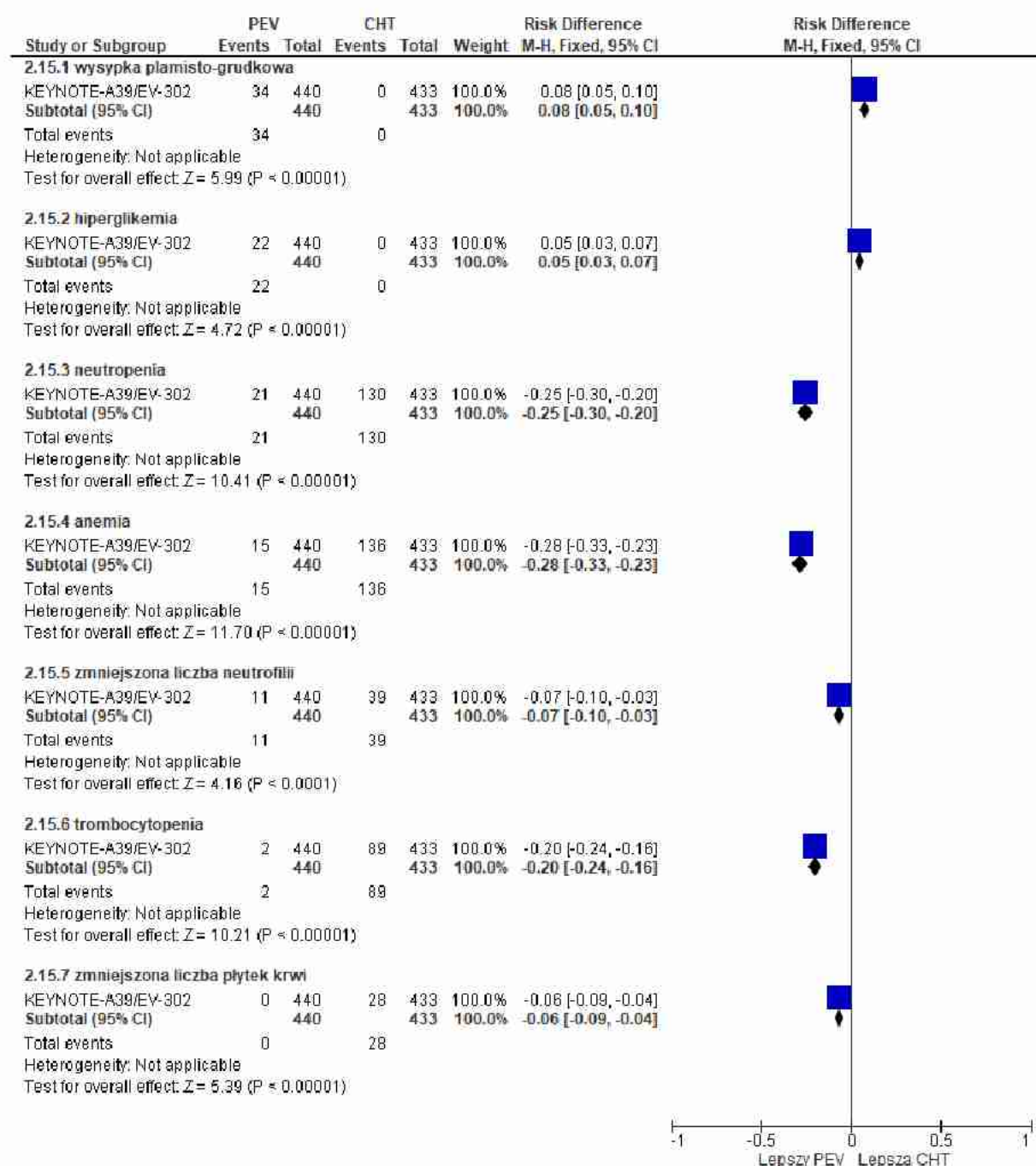
- neutropenii: 5% vs 30%, OR=0,12 [95%CI: 0,07; 0,19], $p<0,00001$; RD=-0,25 [95%CI: -0,30; -0,20], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- anemii: 3% vs 31%, OR=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13]; $p<0,00001$; RD=-0,28 [95%CI: -0,33; -0,23], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- zmniejszonej liczby neutrofilii: 3% vs 9%, OR=0,26 [95%CI: 0,13; 0,51], $p=0,0001$; RD=-0,07 [95%CI: -0,10; -0,03], $p<0,0001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- trombocytopenii: 1% vs 19%, OR=0,02 [95%CI: 0,004; 0,07], $p<0,00001$; RD=-0,20 [95%CI: -0,24; -0,16], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na;
- zmniejszonej liczby płytek krwi: 0% vs 7%, OR=0,02 [95%CI: 0,001; 0,27], $p=0,004$; RD=-0,06 [95%CI: -0,09; -0,04], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=na.

Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
wysypka plamisto-grudkowa	34 (8) / 0 (0)	440/433	73,58 [4,50; 1204,13]	0,003	0,08 [0,05; 0,10]	<0,00001	12 [9; 17]
hiperglikemia	22 (5) / 0 (0)	440/433	46,61 [2,82; 770,88]	0,007	0,05 [0,03; 0,07]	<0,00001	20 [14; 34]
neutropenia	21 (5) / 130 (30)	440/433	0,12 [0,07; 0,19]	<0,00001	-0,25 [-0,30; -0,20]	<0,00001	na
anemia	15 (3) / 136 (31)	440/433	0,08 [0,04; 0,13]	<0,00001	-0,28 [-0,33; -0,23]	<0,00001	na
zmniejszona liczby neutrofilii	11 (3) / 39 (9)	440/433	0,26 [0,13; 0,51]	0,0001	-0,07 [-0,10; -0,03]	<0,0001	na
trombocytopenia	2 (1) / 89 (19)	440/433	0,02 [0,004; 0,07]	<0,00001	-0,20 [-0,24; -0,16]	<0,00001	na
zmniejszona liczba płytek krwi	0 (0) / 28 (7)	440/433	0,02 [0,001; 0,27]	0,004	-0,06 [-0,09; -0,04]	<0,00001	na

Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (OR).



Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (RD).

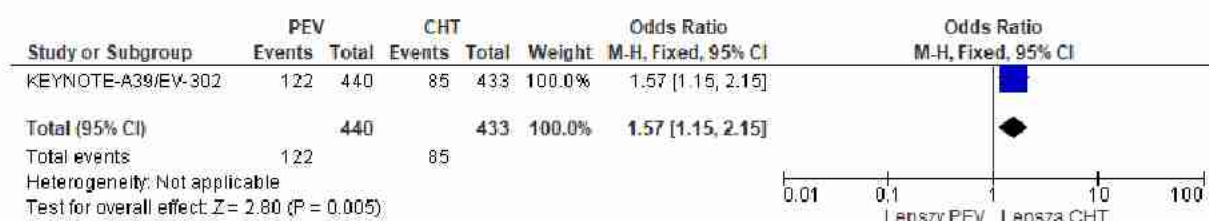
6.2.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie stosującej chemioterapię (28% vs 20%, OR=1,57 [95%CI: 1,15; 2,15], $p=0,005$; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], $p=0,005$; NNH_{17,2 mies.}=12 [95%CI: 7; 40]).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężkie ZN zw. z leczeniem łącznie	122 (28) / 85 (20)	440 / 433	1,57 [1,15; 2,15]	0,005	0,08 [0,02; 0,14]	0,005	12 [7; 40]

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



6.2.6 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie wystąpiły u 4 pacjentów w grupie PEV (zespół dysfunkcji wielonarządowej, choroba płuc o podłożu immunologicznym, biegunka i osłabienie) i u 4 pacjentów w grupie chemioterapii (sepsa, gorączka neutropeniczna, sepsa neutropeniczna i zawał mięśnia sercowego).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu były porównywalne w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i grupie chorych stosujących chemioterapię (1% vs 1%, OR=0,98 [95%CI: 0,24; 3,96], p=ns; RD=-0,0001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na).

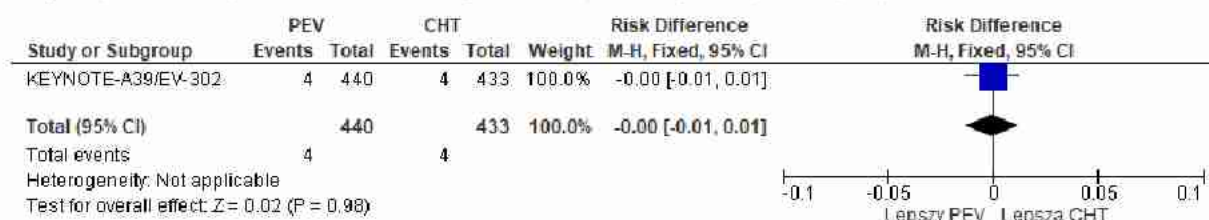
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem prow. do zgonu łącznie	4 (1) / 4 (1)	440/433	0,98 [0,24; 3,96]	ns	-0,0001 [-0,01; 0,01]	ns	na

Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (OR).



Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (RD).



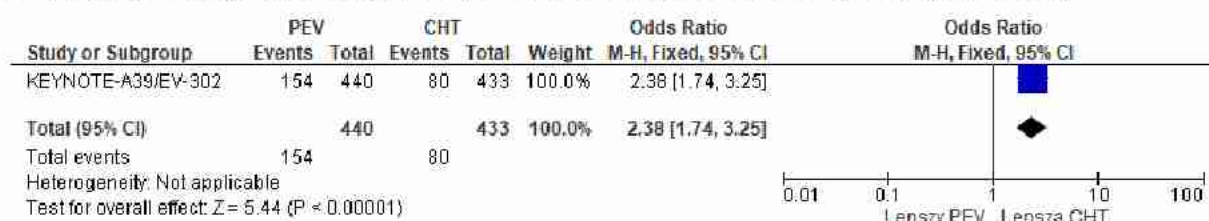
6.2.7 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie

W grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie występowały z istotnie statystycznie większą częstością niż w grupie stosującej chemioterapię (35% vs 19%, OR=2,38 [95%CI: 1,74; 3,25], $p < 0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 4; 9]).

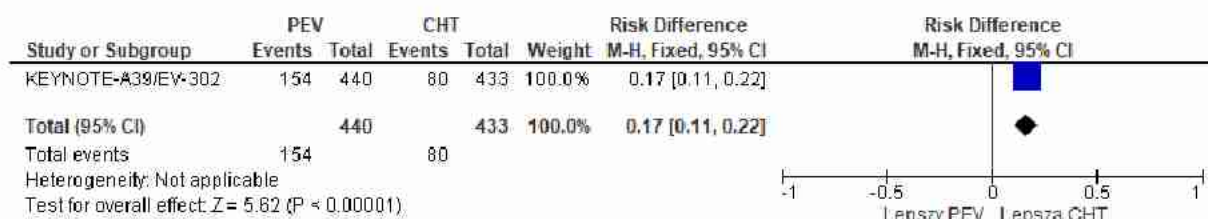
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem prow. do przerwania leczenia łącznie	154 (35) / 80 (19)	440 / 433	2,38 [1,74; 3,25]	<0,01	0,17 [0,11; 0,22]	<0,01	6 [4; 9]

Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).



Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).



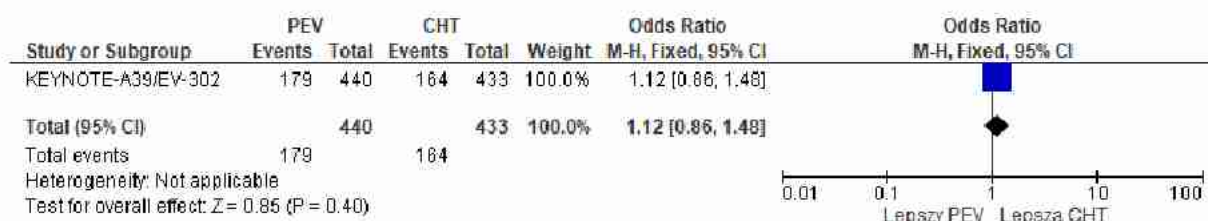
6.2.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 wykazano porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny oraz w grupie chemioterapii (41% vs 38%, OR=1,12 [95%CI: 0,86; 1,48], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na).

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN zw. z leczeniem prow. do zmn. dawki	179 (41) / 164 (38)	440/433	1,12 [0,86; 1,48]	ns	0,03 [-0,04; 0,09]	ns	na

Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (OR).



Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (RD).



6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu

6.3.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny:

- reakcje skórne: 67% vs 14%, OR=12,52 [95%CI: 8,94; 17,54], $p<0,00001$; RD=0,53 [95%CI: 0,47; 0,58], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=1 [95%CI: 1; 2];
 - reakcje skórne stopnia ≥ 3 : 16% vs 0,2%, OR=78,97 [95%CI: 10,91; 571,48], $p<0,0001$; RD=0,15 [95%CI: 0,12; 0,19], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 8];
- neuropatia obwodowa: 63% vs 12%, OR=12,30 [95%CI: 8,70; 17,40], $p<0,00001$; RD=0,51 [95%CI: 0,45; 0,56], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=1 [95%CI: 1; 2];
 - neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 : 7% vs 0%, OR=64,42 [95%CI: 3,93; 1056,89], $p=0,004$; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=14 [95%CI: 10; 22];
- zaburzenia oczu: 21% vs 3%, OR=9,53 [95%CI: 5,14; 17,67], $p<0,00001$; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,23], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6];
- hiperglikemia: 13% vs 1%, OR=21,33 [95%CI: 6,63; 68,67], $p<0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,15], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=8 [95%CI: 6; 11];
 - hiperglikemia stopnia ≥ 3 : 6% vs 0%, OR=57,66 [95%CI: 3,51; 948,33], $p=0,005$; RD=0,06 [95%CI: 0,04; 0,08], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 25].

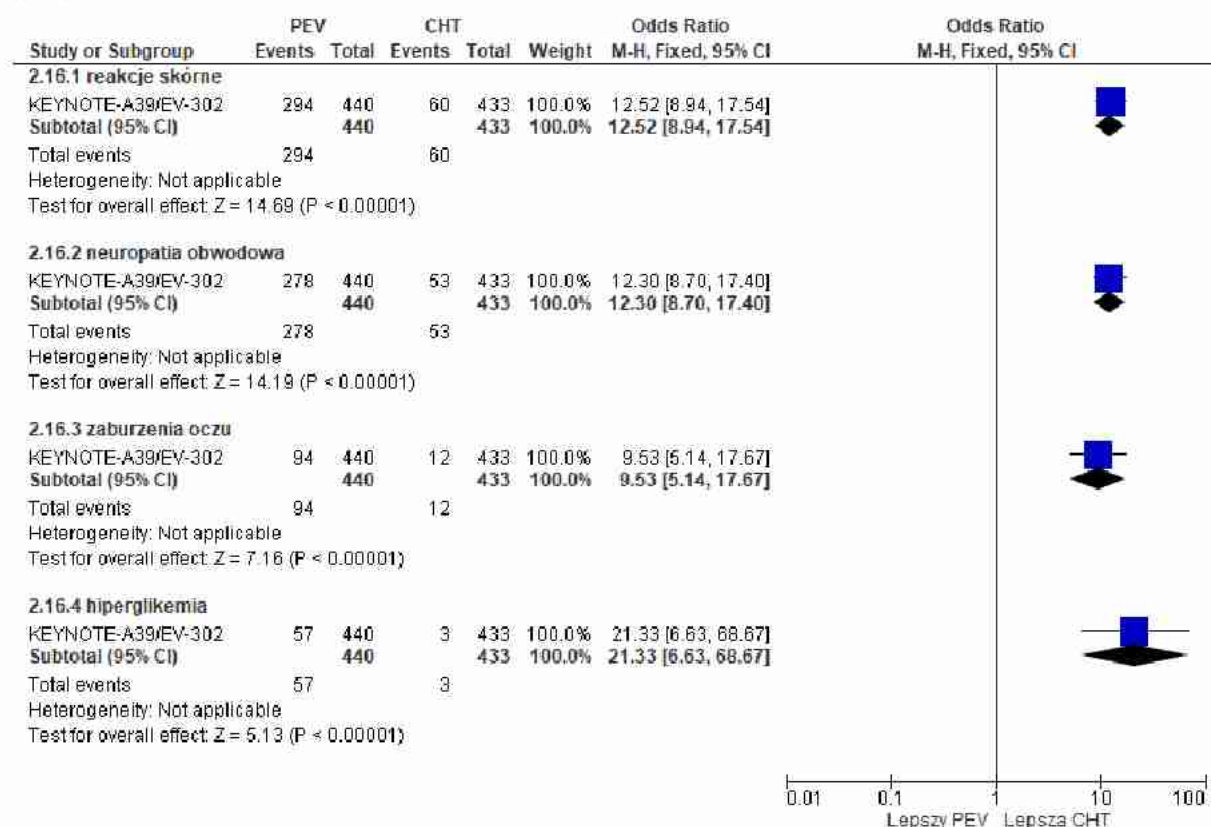
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
reakcje skórne	294 (67) / 60 (14)	440 / 433	12,52 [8,94; 17,54]	<0,01	0,53 [0,47; 0,58]	<0,01	1 [1; 2]
neuropatia obwodowa	278 (63) / 53 (12)	440 / 433	12,30 [8,70; 17,40]	<0,01	0,51 [0,45; 0,56]	<0,01	1 [1; 2]
zaburzenia oczu	94 (21) / 12 (3)	440 / 433	9,53 [5,14; 17,67]	<0,01	0,19 [0,14; 0,23]	<0,01	5 [4; 6]
hiperglikemia	57 (13) / 3 (1)	440 / 433	21,33 [6,63; 68,67]	<0,01	0,12 [0,09; 0,15]	<0,01	8 [6; 11]

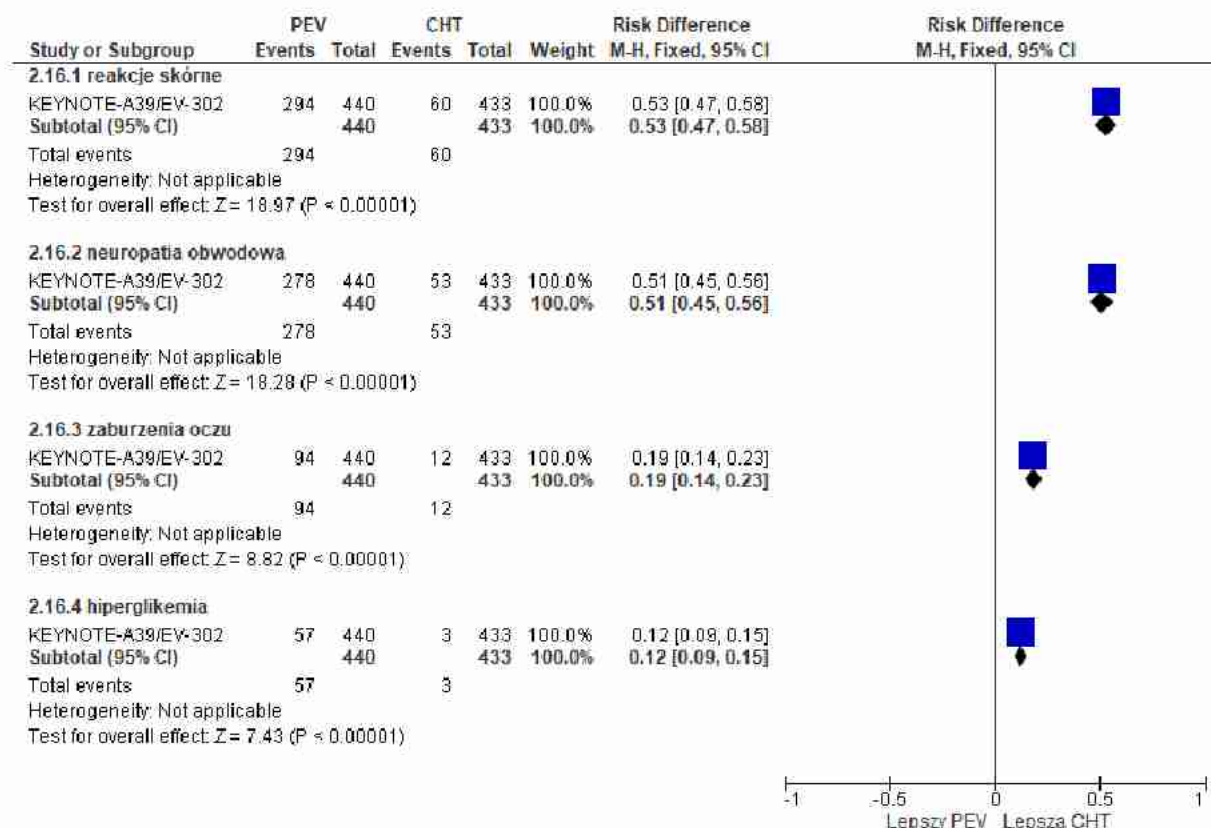
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
reakcje skórne	68 (16) / 1 (<1)	440/433	78,97 [10,91; 571,48]	<0,01	0,15 [0,12; 0,19]	<0,01	6 [5; 8]
neuropatia obwodowa	30 (7) / 0 (0)	440/433	64,42 [3,93; 1056,89]	0,004	0,07 [0,04; 0,09]	<0,01	14 [10; 22]
hiperglikemia	27 (6) / 0 (0)	440/433	57,66 [3,51; 948,33]	0,005	0,06 [0,04; 0,08]	<0,01	16 [11; 25]

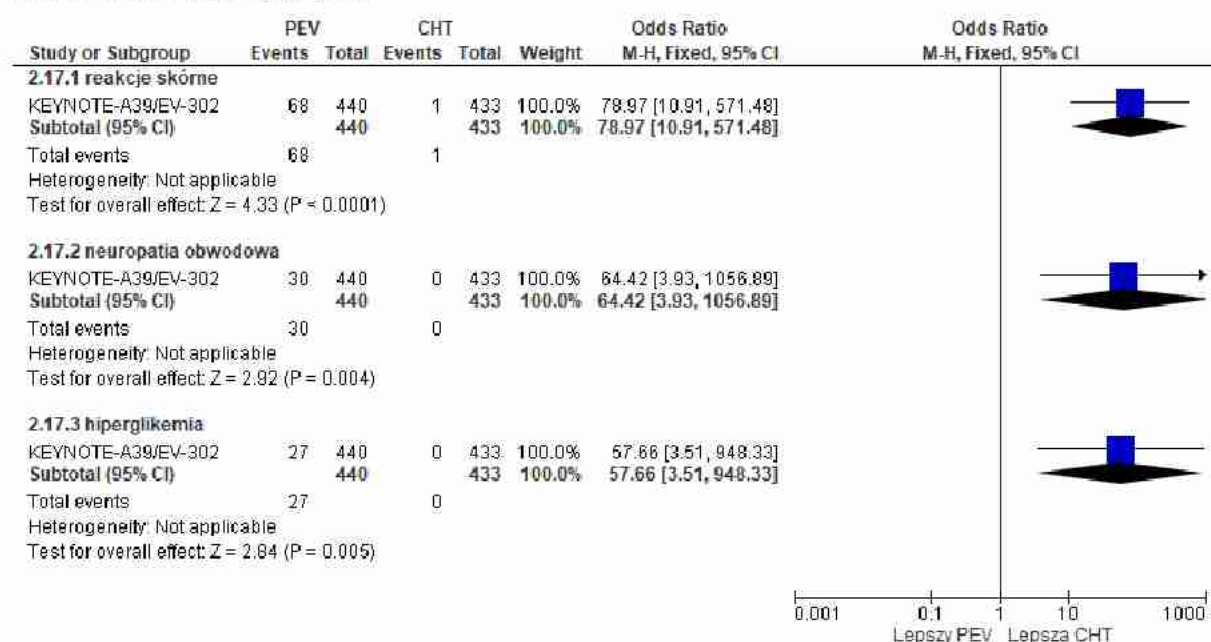
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (OR).



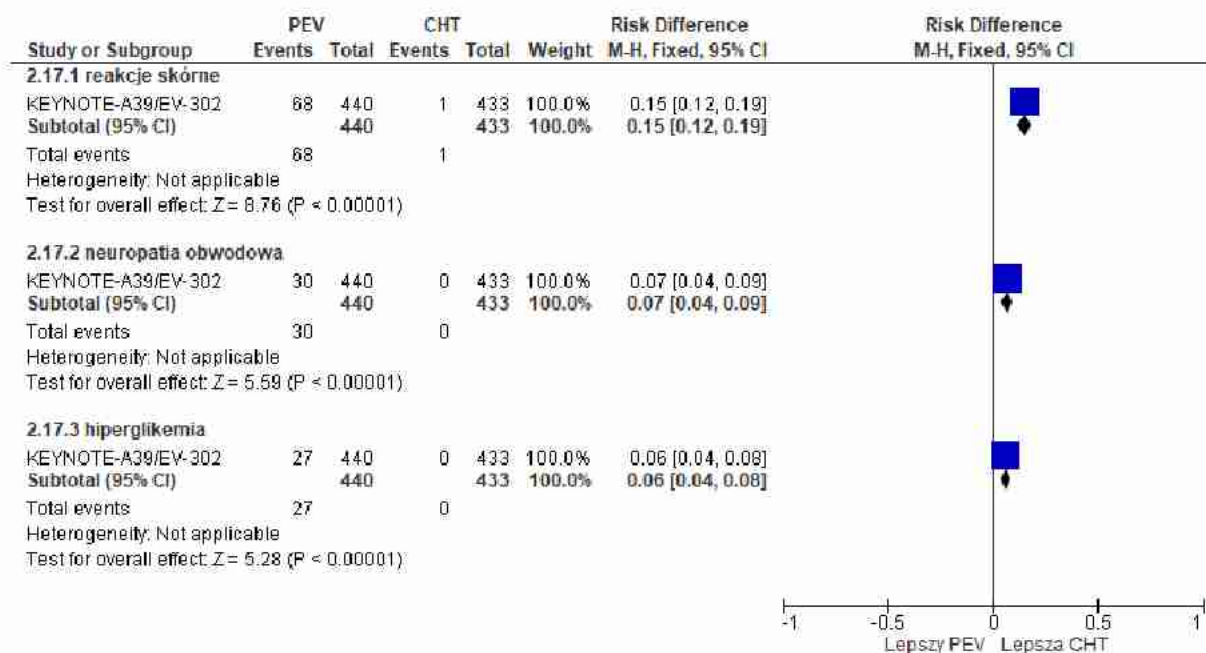
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (RD).



Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (RD).



6.3.2 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu:

- ciężkie reakcje skórne: 17% vs 1%, OR=44,28 [95%CI: 10,80; 181,58], $p < 0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,13; 0,20], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 7];
 - ciężkie reakcje skórne stopnia ≥ 3 : 12% vs 0%, OR=117,16 [95%CI: 7,21; 1904,35], $p = 0,0008$; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,15], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=8 [95%CI: 6; 11];
- niedoczynność tarczycy: 11% vs 1%, OR=17,14 [95%CI: 5,29; 55,51], $p < 0,00001$; RD=0,10 [95%CI: 0,07; 0,13], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=10 [95%CI: 7; 14];
- zapalenie płuc: 10% vs 0,2%, OR=43,59 [95%CI: 6,25; 322,78], $p = 0,0002$; RD=0,09 [95%CI: 0,07; 0,12], $p < 0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=10 [95%CI: 8; 15].

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu.

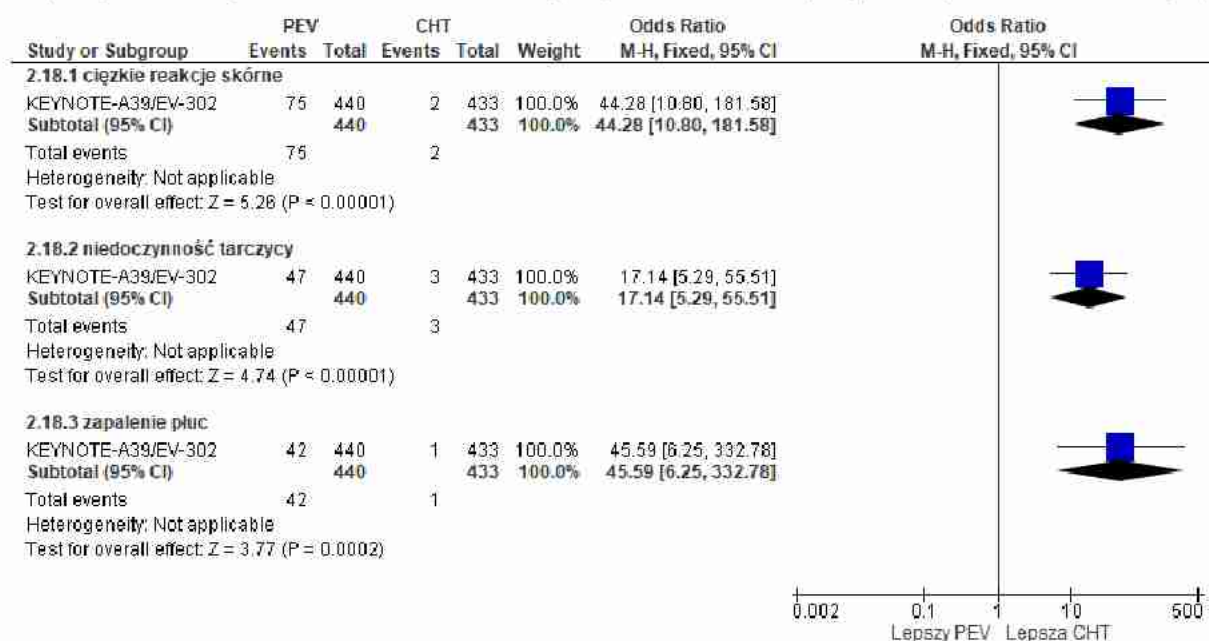
Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie reakcje skórne	75 (17) / 2 (1)	440 / 433	44,28 [10,80; 181,58]	<0,01	0,17 [0,13; 0,20]	<0,01	5 [4; 7]

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
niedoczynność tarczycy	47 (11) / 3 (1)	440 / 433	17,14 [5,29; 55,51]	<0,01	0,10 [0,07; 0,13]	<0,01	10 [7; 14]
zapalenie płuc	42 (10) / 1 (<1)	440 / 433	45,59 [6,25; 322,78]	0,0002	0,09 [0,07; 0,12]	<0,01	10 [8; 15]

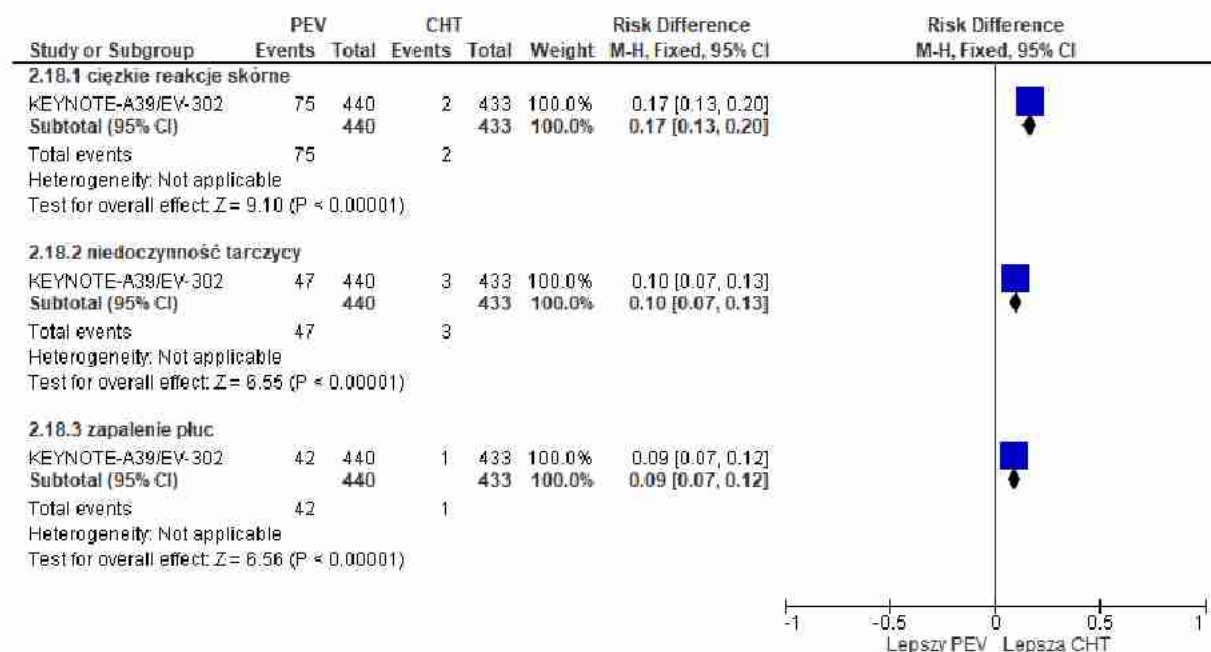
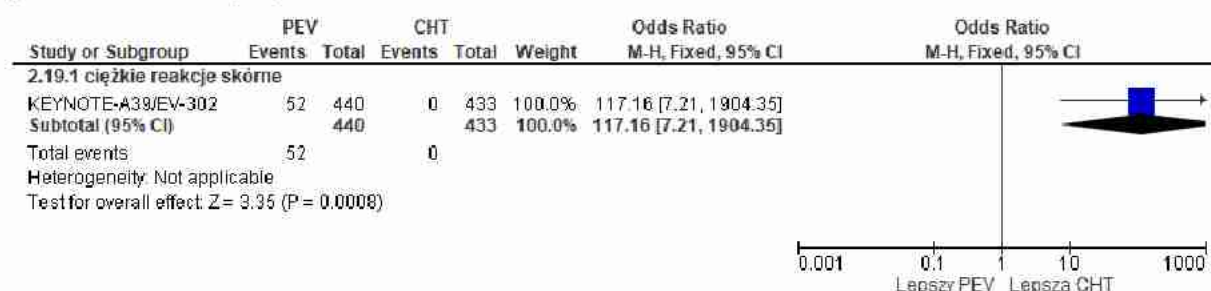
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu.

Punkt końcowy	ni (%) / nk (%)	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ciężkie reakcje skórne	52 (12) / 0 (0)	440 / 433	117,16 [7,21; 1904,35]	0,0008	0,12 [0,09; 0,15]	<0,01	8 [6; 11]

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (OR).



Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (RD).

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (OR).Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (RD).

7 Dodatkowe dowody naukowe dla PEV

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano i włączono badanie kliniczne fazy Ib/II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania m. in. pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana (badanie KEYNOTE-869/EV-103). Opis badania wraz z wynikami przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych, raportu EMA i danych z *Clinical Study Report* (CSR).

7.1 Badanie KEYNOTE-869/EV-103

Badanie **KEYNOTE-869/EV-103** to otwarte, wielokohortowe badanie fazy Ib/II, w którym oceniano enfortumab wedotyny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym w terapii 1 linii leczenia, w leczeniu raka urotelialnego. Jedną z analizowanych terapii było zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym.

Badanie obejmowało kohortę dostosowywania dawki (ang. *Dose Escalation*, DA), kohorty ekspansji (kohorty od A do G), a także randomizowaną kohortę (kohorta K) z 2 ramionami leczenia (ramię PEV i ramię EV w monoterapii).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono metodykę i wyniki u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny w dawce 1,25 mg/kg w skojarzeniu z pembrolizumabem w ramach 1L leczenia w 3 kohortach analizowanych w badaniu: kohorta dostosowywania dawki (DA, N=5), kohorta A (N=40) i kohorta K (N=149). Wyniki przedstawiono dla poszczególnych kohort oraz dla połączonych zestawów danych, które przedstawiają skumulowane dane od pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, otrzymujących pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami i nie stosowali wcześniej leczenia systemowego.

7.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania włączono pacjentów z histologicznie udokumentowanym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym (tj. rakiem pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej), chorobą mierzalną wg kryteriów RECITS wersja 1.1 i kwalifikujących się do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1. W fazie dostosowywania dawki badacze ustalali czy pacjent nie kwalifikuje się do cisplatyny (według oceny badacza) i nie był wcześniej leczony ogólnoustrojowo z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami, lub wystąpiła u pacjenta w przeszłości progresja choroby w trakcie lub po leczeniu co najmniej 1 schematem leczenia zawierającym platynę.

W celu kwalifikacji do kohorty A lub kohorty K, pacjenci musieli spełniać następujące kryteria:

- brak kwalifikacji do leczenia cisplatyną (konieczne było spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów):

- kohorta A: CrCL ≥ 30 , < 60 ml/min, ECOG 2, utrata/dysfunkcja słuchu, wiek i/lub alergia na cisplatynę;
- kohorta K: GFR ≥ 30 , < 60 ml/min, ECOG 2, ubytek słuchu stopnia ≥ 2 lub niewydolność serca III stopnia według NYHA (pacjenci z ECOG 2 musieli dodatkowo mieć hemoglobinę ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min i nie mieć niewydolności serca III klasy NYHA);
- brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego w przypadku choroby miejscowo zaawansowanej lub z przerzutami, w tym leczenia uzupełniającego/neoadjuwantowego chemioterapią zawierającą platynę w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania.

Do najważniejszych czynników medycznych wykluczających z udziału w badaniu zaliczano: neuropatię czuciową lub ruchową stopnia ≥ 2 ; aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenie rogówki, niekontrolowaną cukrzycę, idiopatyczne zwłóknienie płuc, organizujące się zapalenie płuc lub zapalenie płuc. Stany wymagające stosowania dużych dawek steroidów lub innych środków immunosupresyjnych, choroba autoimmunologiczna w wywiadzie (zwiększanie dawki i kohorta A) lub aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu 2 lat (kohorta K) nie były dozwolone. Do badania nie kwalifikowali się uczestnicy, którzy przebyli niedawno (< 6 miesięcy) zdarzenie sercowo-naczyniowe (tj. udar, zdarzenie naczyniowo-mózgowe, niestabilną dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego). Pacjenci z niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA zostali wykluczeni z kohorty zwiększającej dawkę i kohorty A, a osoby z niewydolnością serca klasy IV według NYHA zostali wykluczeni z kohorty K.

7.1.2 Punkty końcowe

Głównym celem kohorty dotyczącej zwiększania/dostosowywania dawki była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny. Ustalenie zalecanej dawki enfortumabu wedotyny dla terapii skojarzonej było istotnym drugorzędowym punktem końcowym.

Pierwszorzędnym punktem końcowym kohorty A była dalsza ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia skojarzonego obejmującego zalecaną dawkę enfortumabu wedotyny (tj. 1,25 mg/kg). Ocena skuteczności terapii skojarzonej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Z kolei w kohorcie K pierwszorzędnym punktem końcowym była ocena aktywności przeciwnowotworowej leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny mierzona za pomocą obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) zdefiniowanej jako odsetek pacjentów z potwierdzoną (CR) i częściową (PR) odpowiedzią na leczenie zgodnie z RECIST v1.1 za pomocą oceny BICR. Pacjenci, którzy nie przeszli co najmniej dwóch ocen odpowiedzi po rozpoczęciu leczenia (odpowieź początkowa i badanie potwierdzające), byli uważani jako osoby nieodpowiadające na leczenie. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiła odpowiedź na leczenie w ocenie badacza. Oceniano również przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby.

7.1.3 Charakterystyka populacji

Spośród 292 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, którzy zostali poddani badaniu przesiewowemu w celu udziału w badaniu (w trzech analizowanych kohortach) 201 pacjentów zakwalifikowało się do badania i zostało włączonych, w tym 10 pacjentów w kohorcie zwiększania dawki, 40 pacjentów w kohorcie A i 151 pacjentów w kohorcie K (77 w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 74 w ramieniu enfortumabu wedotyny w monoterapii).

Większość pacjentów w obu kohortach (A i K) stanowili mężczyźni, głównie rasy białej, i osoby starsze, przy czym mediana wieku wynosiła odpowiednio 69 lat w kohorcie A i 71 lat w kohorcie K.

W kohorcie A i ramieniu skojarzonym kohorty K odpowiednio 17,5% i 13,2% pacjentów miało na początku badania ECOG 2. Większość pacjentów w obu kohortach to obecni lub byli palacze, a ich wyjściowe BMI wynosiło ≥ 25 kg/m². Najczęstszą kategorią stanu czynności nerek była umiarkowana niewydolność nerek (CrCL: ≥ 30 i < 60 ml/min), podczas gdy większość pacjentów miała prawidłową czynność wątroby i stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl. U większości pacjentów (>95%) występowała choroba z przerzutami, a mediana między diagnozą, a włączeniem do badania zarówno w kohorcie A, jak i kohorcie K wynosiła ≤ 2 miesiące. U 60-70% pacjentów pierwotnym miejscem choroby był dolny odcinek układu moczowego. Ponad 80% pacjentów w obu kohortach miało przerzuty do otrzewnej i niewielu pacjentów miało przerzuty jedynie do węzłów chłonnych.

Dane demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka pacjentów były zasadniczo podobne w poszczególnych kohortach (Tab. 47). W kohorcie K przedstawiono dane jedynie dla pacjentów stosujących pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny.

Tab. 47. Dane demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka pacjentów w kortach A i K badania KEYNOTE-869/EV-103.

Charakterystyka	Kohorta A, PEV (N=40)	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45)	Kohorta DA+A+K, PEV (N=121)
wiek, lata średnia (SD)	70,0 (8,3)	71,7 (9,1)	70,1 (8,4)	71,1 (8,9)
mężczyźni, n (%)	31 (77,5)	54 (71,1)	36 (80,0)	90 (74,4)
Pochodzenie etniczne, n (%)				
Hiszpanie lub Latynosi	4 (10,0)	8 (10,5)	4 (8,9)	12 (9,9)
nie Hiszpanie i nie Latynosi	35 (87,5)	66 (86,8)	40 (88,9)	106 (87,6)
nieraportowana	0	1 (1,3)	0	1 (0,8)
nieznane	1 (2,5)	1 (1,3)	1 (2,2)	2 (1,7)
Rasa, n (%)				
azjatycka	0	5 (6,6)	0	5 (4,1)
czarna lub Afroamerykanie	0	5 (6,6)	1 (2,2)	6 (5,0)
biała	38 (95,0)	61 (80,3)	42 (93,3)	103 (85,1)
inna	1 (2,5)	1 (1,3)	1 (2,2)	2 (1,7)
nieznana	1 (2,5)	3 (3,9)	1 (2,2)	4 (3,3)
nieraportowana	0	1 (1,3)	0	1 (0,8)
Region geograficzny, n (%)				

Charakterystyka	Kohorta A, PEV (N=40)	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45)	Kohorta DA+A+K, PEV (N=121)
Ameryka Północna	40 (100,0)	73 (96,1)	45 (100,0)	118 (97,5)
Europa	0	3 (3,9)	0	3 (2,5)
ECOG, n (%)				
0	14 (35,0)	33 (43,4)	15 (33,3)	48 (39,7)
1	19 (47,5)	33 (43,4)	22 (48,9)	55 (45,5)
2	7 (17,5)	10 (13,2)	8 (17,8)	18 (14,9)
Palenie, n (%)				
tak (obecnie lub wcześniej)	27 (67,5)	48 (63,2)	32 (71,1)	80 (66,1)
nie	13 (32,5)	28 (36,8)	13 (28,9)	41 (33,9)
Kategoria BMI, n (%)				
<25	15 (37,5)	34 (44,7)	16 (35,6)	50 (41,3)
25 do <30	14 (35,0)	22 (28,9)	18 (40,0)	40 (33,1)
≥30	11 (27,5)	20 (26,3)	11 (24,4)	31 (25,6)
Funkcje nerek*, n (%)				
normalna	8 (20,0)	9 (11,8)	9 (20,0)	18 (14,9)
łagodna niewydolność	12 (30,0)	14 (18,4)	12 (26,7)	26 (21,5)
umiarkowana niewydolność	19 (47,5)	50 (65,8)	23 (51,1)	73 (60,3)
ciężka niewydolność	1 (2,5)	3 (3,9)	1 (2,2)	4 (3,3)
Typ histologiczny nowotworu, n (%)				
urotelialny tylko	12 (30,0)	32 (42,1)	15 (33,3)	47 (38,8)
urotelialny z różnicowaniem płaskonabłonkowym	7 (17,5)	8 (10,5)	8 (17,8)	16 (13,2)
urotelialny z innymi wariantami	21 (52,5)	36 (47,4)	22 (48,9)	58 (47,9)
Miejsce pochodzenia choroby, n (%)				
dolny odcinek dróg moczowych	26 (65,0)	46 (60,5)	30 (66,7)	76 (62,8)
górny odcinek dróg moczowych	14 (35,0)	30 (39,5)	15 (33,3)	45 (37,2)
Miejsce przerzutów, n (%)				
kości	7 (17,5)	19 (25,0)	8 (17,8)	27 (22,3)
węzły chłonne	29 (72,5)	51 (67,1)	34 (75,6)	85 (70,2)
płuca	18 (45,0)	37 (48,7)	19 (42,2)	56 (46,3)
wątroba	12 (30,0)	13 (17,1)	14 (31,1)	27 (22,3)
tkanka miękka wewnątrz klatki piersiowej/brzucha**	16 (40,0)	25 (32,9)	17 (37,8)	42 (34,7)
inne	5 (12,5)	10 (13,2)	7 (15,6)	17 (14,0)
Miejsce przerzutów - kategoria, n (%)				
otrzewna	35 (87,5)	64 (84,2)	38 (84,4)	102 (84,3)
tylko węzły chłonne	5 (12,5)	10 (13,2)	7 (15,6)	17 (14,0)
nie dotyczy	0	2 (2,6)	0	2 (1,7)
Ekspresja PD-L1, CPS, n (%)				

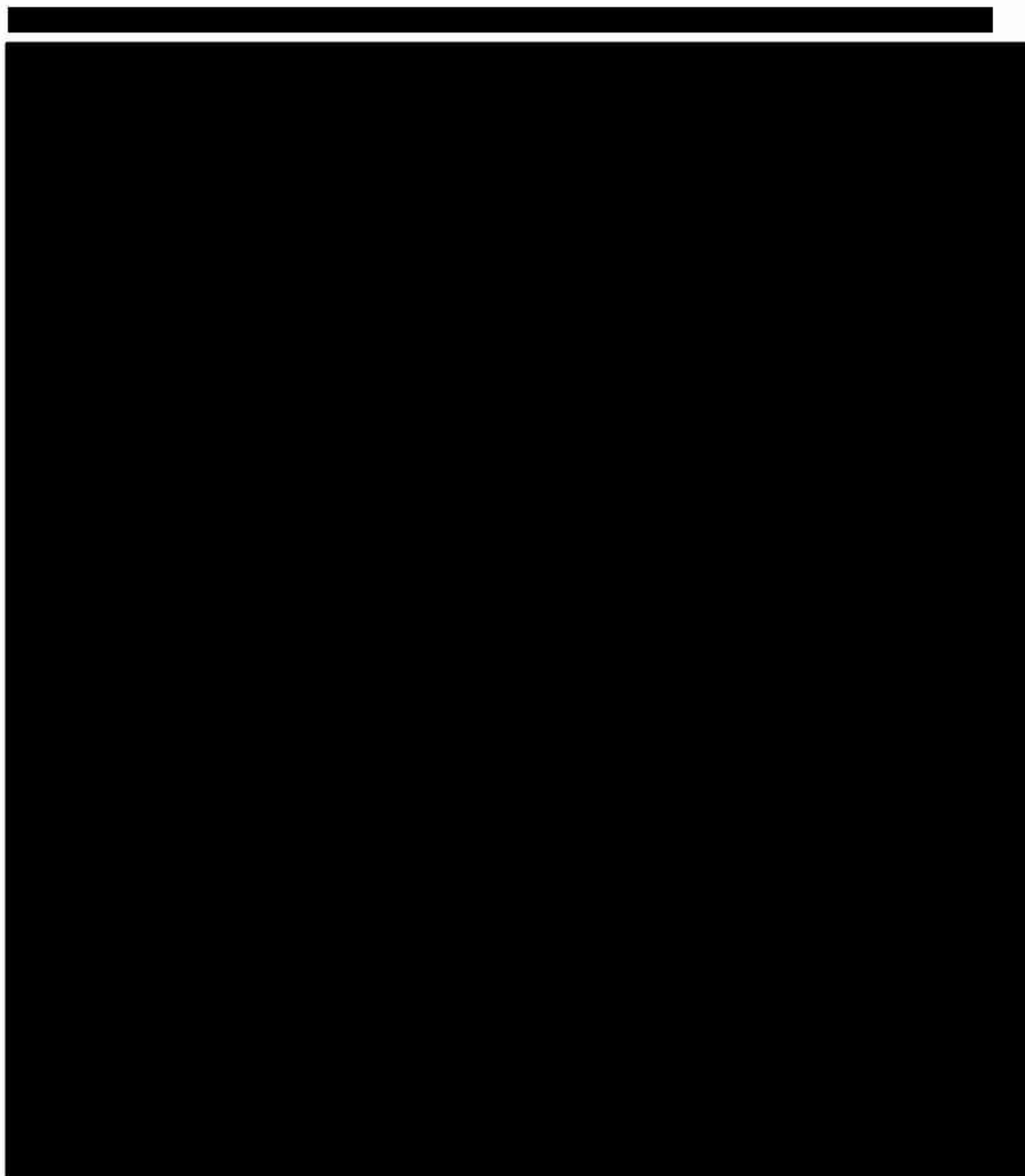
Przedstawiono dane wyjściowe dla populacji oceny skuteczności i bezpieczeństwa (pacjenci, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę leku); CPS - Combined Positive score; DA - kohorta zwiększania/dostosowywania dawki; *oszacowano na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta w oparciu o ostatni niebrakujący pomiar kreatyniny w surowicy przed pierwszą dawką; normalna funkcje nerek: ≥ 90 ml/min; łagodna niewydolność: ≥ 60 i < 90 ml/min; umiarkowana niewydolność: ≥ 30 i < 60 ml/min; ciężka niewydolność: ≥ 15 i < 30 ml/min; **inna niż węzły chłonne; ***liczba pacjentów, u których przeprowadzono ocenę; dane nie były dostępne w przypadku niektórych pacjentów ze względu na niewłaściwą jakość lub ilość tkanek lub brak możliwości przeprowadzenia badań.

W momencie odcięcia danych (10 czerwca 2022 r.) mediana czasu obserwacji wynosiła 44,6 miesiąca (zakres: 0,7; 48,4 mies.) w kohorcie A, 14,8 miesiąca (zakres: 0,6; 26,2 mies.) dla pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w kohorcie K i 44,7 miesiąca (zakres: 0,7; 52,4 mies.) w kohorcie zwiększania dawki i kohorcie A łącznie.

[illegible][illegible]

████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
████████████████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

[illegible]



Czas trwania odpowiedzi na leczenie

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano również czas trwania odpowiedzi na leczenie według RECIST wersja 1.1 przez BICR we wszystkich kohortach (u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź, czyli CR lub PR). DOR zdefiniowano jako czas od pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi (która następnie została potwierdzona) do pierwszej udokumentowanej obiektywnej progresji nowotworu lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

W kohorcie K (PEV) mediana DOR według BICR nie została osiągnięta [95% CI:10,25; nie osiągnięto]. Odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie z DOR ≥ 6 i ≥ 12 miesięcy według

szacunków Kaplana-Meiera wyniósł odpowiednio 84% i 65%, a maksymalny zaobserwowany DOR wyniósł 24,15 mies. od daty granicznej zbierania danych. W kohorcie łącznej obejmującej wyniki dla zwiększania dawki i kohorty A (N=45) mediana DOR w przypadku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wyniosła 25,6 miesiąca [95% CI: 8,28; nie osiągnięto]. Szczegółowe wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tab. 49.

Tab. 49. Czas trwania i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie według BICR (zgodnie z RECIST wersja 1.1) w kohortach A i K oraz populacjach mieszanych badania KEYNOTE-869/EV-103.

Parametr oceny	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45*)
Pacjenci z ORR	49	33
Progresja/zgon, n (%)	13 (26,5)	14 (42,4)
DOR, mies.		
mediana [95%CI]	NE [10,25; NE]	25,6 [8,28; NE]

NE - nie osiągnięto; DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie; * pacjenci przydzieleni do grupy EV 1,25 mg/kg + pembrolizumab, którym podawano badane leczenie w ramach pierwszej linii (zwiększanie dawki, n=5; kohorta A, n=40).

Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite

PFS i OS oceniano w ramach BICR we wszystkich kohortach (Tab. 50). W kohorcie K (PEV) dla okresu obserwacji 14,8 mies. nie osiągnięto mediany PFS [95%CI: 8,31; nie osiągnięto], ani mediany OS [95%CI: 19,09; nie osiągnięto]. W kohorcie łącznej obejmującej wyniki dla zwiększania dawki i kohorty A (N=45) mediana PFS dla PEV wyniosła 12,3 miesiąca [95%CI: 7,98; nie osiągnięto], a mediana OS wyniosła 26,1 miesiąca [95%CI: 15,74; nie osiągnięto].

Tab. 50. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite w kohortach A i K oraz populacjach mieszanych badania KEYNOTE-869/EV-103.

Parametr oceny	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45*)
PFS, mies., mediana [95%CI]	NE [8,31; NE]	12,3 [7,98; NE]
PFS po 6 mies., % [95%CI]	73,8 [62,01; 82,42]	72,4 [56,47; 83,26]
PFS po 12 mies., % [95%CI]	55,1 [41,84; 66,48]	55,0 [38,84; 68,58]
OS, mies., mediana [95%CI]	22,3 [19,09; NE]	26,1 [15,74; NE]
OS po 6 mies., % [95%CI]	88,2 [78,48; 93,65]	95,4 [83,00; 98,84]
OS po 12 mies., % [95%CI]	80,7 [69,42; 88,13]	83,4 [68,25; 91,72]

NE - nie osiągnięto; * pacjenci przydzieleni do grupy EV 1,25 mg/kg + pembrolizumab, którym podawano badane leczenie w ramach pierwszej linii (zwiększanie dawki, n=5; kohorta A, n=40).

Wyniki raportowane przez pacjentów (PROs)

Jakość życia wg kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L i BPI-SF oceniano w kohorcie K co tydzień do końca cyklu 3 (9. tydzień), a następnie co 3 tygodnie aż do zakończenia leczenia. Po zakończeniu leczenia kwestionariusze wypełniano co 9 tygodni podczas obserwacji i co 12 tygodni podczas obserwacji długoterminowej.

Wynik EORTC QLQ C30 mieści się w zakresie 0-100 - w skali funkcjonalnej wyższe wyniki odzwierciedlają lepsze funkcjonowanie, a w przypadku skal objawów wyższe wyniki odzwierciedlają więcej objawów. W kohorcie K 85,5% pacjentów, którzy otrzymywali

leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wypełniło na początku kwestionariusz EORTC QLQ-C30. Na początku średni wynik ogólnego stanu zdrowia/jakości życia wyniósł 64,5 w ramieniu PEV, a średni wynik w domenie funkcjonalnej wynosił co najmniej 70 (fizyczne 74,1, w rolach: 70,0, emocjonalne: 77,2, poznawcze: 86,4 i społeczne: 79,0), co wskazuje na umiarkowane lub dobre funkcjonowanie w populacji pacjentów z chorobą zaawansowaną lub z przerzutami. Nie zaobserwowano znaczących zmian w czasie w żadnej z dziedzin, w tym ogólnej jakości życia, funkcjonowaniu i oceny objawów. Poszczególne domeny pozostały stabilne przez cały okres leczenia w oparciu o średni wynik w cyklu.

Wynik EQ-5D VAS mieści się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik wskazuje na wyższą jakość życia. W kohorcie K 73,7% pacjentów w ramieniu PEV wypełniło na początku co najmniej jeden element kwestionariusza EQ-5D-5L. Średni wyjściowy wynik VAS wyniósł 72,0 w grupie PEV, a wynik wskaźnika stanu zdrowia (wynik użyteczności) wyniósł 0,79. W okresie leczenia zarówno VAS, jak i wyniki użyteczności pozostały stabilne, z niewielkimi lub żadnymi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych przez cały okres badania.

Wyniki kwestionariusza BPI SF waha się od 0 do 10 przy czym wyższy wynik wskazuje na większy ból. W kohorcie K 84,2% pacjentów w ramieniu PEV wypełniło co najmniej jeden element kwestionariusza BPI-SF na początku badania. Na początku leczenia średni wynik odczuwanego bólu w ciągu ostatnich 24 godzin wyniósł 2,8 (N=62), a średni wyniki w zakresie nasilenia bólu wyniósł 2,6 (N=62), a średnia liczba obszarów bólowych wyniosła 1,5 (N=34). W okresie leczenia występowały stałe spadki średnich wyników i średniej zmiany w porównaniu z wartością wyjściową w zakresie najgorszego bólu, średniego bólu i bólu obecnie. Wyniki dotyczące nasilenia bólu pozostały stabilne przez cały okres leczenia. Liczba lokalizacji bólowych wahała się od niewielkich spadków do wzrostów. Najczęstsze lokalizacje bólu pozostały podobne do wartości wyjściowych.

Podsumowując, **leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem nie jest związane z pogorszeniem jakości życia** mierzonej kwestionariuszami EORTC QLQ C30, BPI SF i EQ-5D-5L.

7.1.5 Wyniki - analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa w kohorcie łącznej zwiększania dawki i kohorty A (N=45) były zasadniczo zgodne z wynikami obserwowanymi w kohorcie K (PEV). Łącznie, w największym zbiorze danych dotyczącym (3 kohorty łącznie) stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (N=121) wszyscy pacjenci zgłosili co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a większość miała zdarzenia niepożądane stopnia 3-5 (84,3%). Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały rzadko i wystąpiły u 7 (5,8%) pacjentów. U około połowy pacjentów (49,6%) wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Większość pacjentów (80,2%) wymagała pominięcia dawki leku (ang. *dose interruption*) z powodu zdarzeń niepożądanych, podczas gdy u około połowy (48,8%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia (■).

[illegible]

Tab. 52. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem* u pacjentów leczonych PEV w kohortach DA+A i K badania KEYNOTE-869/EV-103.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45**)
zmęczenie	43 (56,6)	23 (51,1)
obwodowa neuropatia czuciowa	39 (51,3)	25 (25,6)
łyśnienie	35 (46,1)	22 (48,9)
wysypka plamisto-grudkowa	35 (46,1)	16 (35,6)
świąd	30 (39,5)	15 (33,3)

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45**)
zaburzenia smaku	23 (30,3)	15 (33,3)
zmniejszenie masy ciała	23 (30,3)	11 (24,4)
biegunka	22 (28,9)	21 (46,7)
zmniejszony apetyt	20 (26,3)	18 (40,0)
nudności	19 (25,0)	13 (28,9)
anemia	14 (18,4)	9 (20,0)
sucha skóra	-	10 (22,2)
zwiększona aktywność ALT	7 (9,2)	9 (20,0)
zwiększona aktywność AST	-	9 (20,0)

ALT - aminotransferaza alaninowej; AST - aminotransferaza asparaginianowa; *przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 20% pacjentów w jednej z kohort; **pacjenci przydzieleni do grupy EV 1,25 mg/kg + pembrolizumab, którym podawano badane leczenie w ramach pierwszej linii (zwiększanie dawki, n=5; kohorta A, n=40).

W Tab. 53 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-5, które zgłoszono u $\geq 5\%$ pacjentów. W grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny z kohorty K u 85,5% i 63,2% pacjentów wystąpiły odpowiednio zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 . Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem stopnia ≥ 3 w kohorcie K były: wysypka plamisto-grudkowa (17,1), zmęczenie i neutropenia (po 9,2%). Profil zdarzeń niepożądanych stopnia 3-5 zgłoszonych w kohorcie zwiększania dawki i kohorcie A łącznie (N=45) był zasadniczo zgodny z profilem zgłaszanymi w kohorcie K (PEV).

Tab. 53. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-5* u pacjentów leczonych PEV w kohortach DA i K badania KEYNOTE-869/EV-103.

Zdarzenie niepożądane	Kohorta K, PEV (N=76)	Kohorta DA+A, PEV (N=45**)
wysypka plamisto-grudkowa	13 (17,1)	5 (11,1)
zmęczenie	7 (9,2)	5 (11,1)
neutropenia	7 (9,2)	4 (8,9)
biegunka	5 (6,6)	2 (4,4)
anemia	5 (6,6)	4 (8,9)
hiperglikemia	5 (6,6)	4 (8,9)
zwiększona aktywność lipazy	5 (6,6)	8 (17,8)
zwiększona aktywność amylazy	-	4 (8,9)
hipofosfatemia	4 (5,3)	-
zwiększona aktywność ALT	4 (5,3)	-
zapalenie płuc	4 (5,3)	-

*przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 5% pacjentów w jednej z kohort;

**pacjenci przydzieleni do grupy EV 1,25 mg/kg + pembrolizumab, którym podawano badane leczenie w ramach pierwszej linii (zwiększanie dawki, n=5; kohorta A, n=40, kohorta K, n=76).

Ogólnie charakter i częstość występowania AESI były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem, z wyjątkiem częstszego występowania wysypki plamisto-grudkowej 3. stopnia obserwowanej podczas leczenia skojarzonego. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów.

7.1.6 Podsumowanie i wnioski

Podsumowując, **stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest skuteczną terapią** w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, co potwierdzają wyniki skuteczności w zakresie odpowiedzi na leczenie, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Raportowane zdarzenia niepożądane dla terapii skojarzonej są spójne ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi wcześniej dla monoterapii. Należy zaznaczyć, że występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem PEV **nie powoduje pogorszenia jakości życia** mierzonej kwestionariuszami EORTC QLQ C30, BPI SF i EQ-5D-5L.

8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Nie wprowadzono żadnych kryteriów ograniczających ze względu na typ komparatora lub jego brak.

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 12 marca 2025 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy nie włączono żadnych badań efektywności praktycznej dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.4.

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla pembrolizumabu i enfortumab wedotyny bez względu na skojarzenie.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych⁶ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu i enfortumab wedotyny - dostęp 05.02.2025 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków⁷ (EMA) odnaleziono 3 komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA - PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda®. Dodano informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielania zewnętrznego, głównie łzowe i ślinowe (zespół Sjögrena) (PRAC 2020), zapalenie naczyń (PRAC 2021), celiakia oraz niewydolność trzustki (PRAC 2024)

W poniższych tabelach przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab i enfortumab wedotyny odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 05.02.2025 r.

U osób stosujących pembrolizumab najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, choroby nowotworowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (Tab. 56).

U osób stosujących enfortumab wedotyny najczęściej zgłaszano zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu nerwowego oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (Tab. 57).

⁶ <https://www.gov.pl/web/urpl>

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en>

Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	4 944	104	5 048
Zaburzenia serca	3 473	130	3 603
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	99	3	102
Zaburzenia ucha i błędnika	487	25	212
Zaburzenia endokrynologiczne	9 754	201	9 955
Zaburzenia oka	1 278	105	1 383
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	10 307	663	10 970
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	12 161	1 834	13 995
Zaburzenia wątroby	5 774	127	5 901
Zaburzenia układu immunologicznego	1 732	80	1 812
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 318	310	5 628
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	6 914	977	7 891
Nieprawidłowe wyniki badań	6 833	469	7 302
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 788	312	5 100
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4 710	378	5 088
Choroby nowotworowe	11 389	796	12 185
Zaburzenia układu nerwowego	5 66	518	6 180
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	15	0	15
Problemy związane z produktem	64	18	82
Zaburzenia psychiczne	964	183	1 147
Zaburzenia nerek i układu moczowego	4 492	142	4 634
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	286	30	316
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	10 095	438	10 533
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	8 618	360	8 978
Okoliczności społeczne	124	40	164
Procedury chirurgiczne i medyczne	954	262	1 216
Zaburzenia naczyniowe	3 458	182	3 640
Łącznie	60 001	3 344	63 345

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 05.02.2025 r.

Tab. 57. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących enfortumab wedotyny.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	279	4	283
Zaburzenia serca	71	3	74
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	0	3
Zaburzenia ucha i błędnika	7	0	7
Zaburzenia endokrynologiczne	39	1	40
Zaburzenia oka	128	10	138
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	519	30	549
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	754	57	811
Zaburzenia wątroby	165	5	170
Zaburzenia układu immunologicznego	19	2	21
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	364	16	380
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	299	31	330
Nieprawidłowe wyniki badań	361	24	385
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	501	18	519
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	93	14	107
Choroby nowotworowe	336	32	368
Zaburzenia układu nerwowego	1 037	65	1 102
Problemy związane z produktem	5	0	5
Zaburzenia psychiczne	45	7	52
Zaburzenia nerek i układu moczowego	26	12	228
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10	3	13
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	360	20	380
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 447	49	1 496
Okoliczności społeczne	5	1	6
Procedury chirurgiczne i medyczne	7	0	7
Zaburzenia naczyniowe	101	6	107
Łącznie	3 222	138	3 360

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 05.02.2025 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

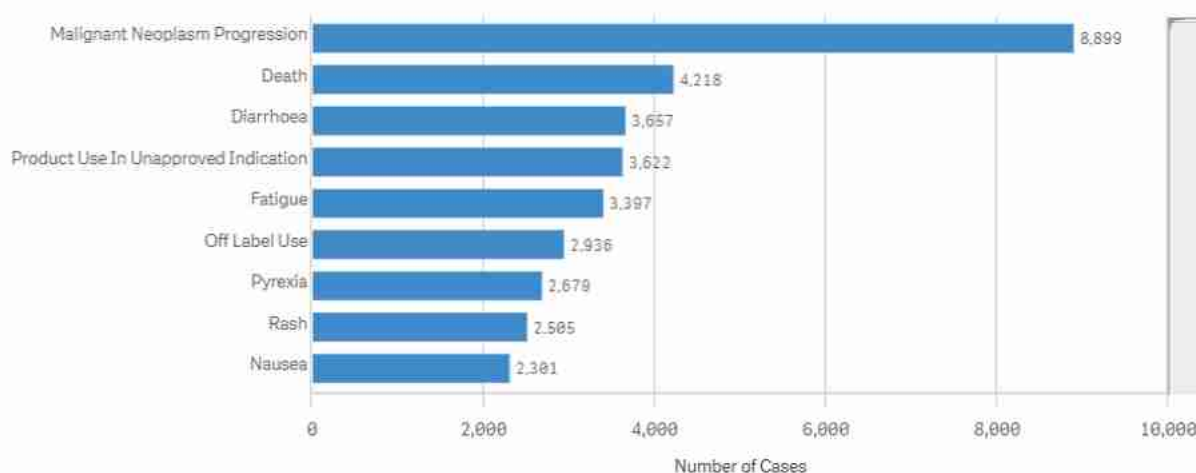
Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny (FDA) - dostęp 05.02.2025 r.

Zidentyfikowano jednak informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. *FDA Adverse Event Reporting System, FAERS*).

FDA wskazuje na możliwość wystąpienia rogowiaaka kolczystokomórkowego (FDA 2022), twardziny, układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021), martwiczego zapalenia powięzi (FDA 2021a), zespołu rozpadu guza (FDA 2021b), toksycznego działania na oczy, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki (FDA 2017), powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, zespołu Stevens-Johnson i toksycznej nekrolizy naskórka (FDA 2017a) u pacjentów leczonych pembrolizumabem oraz reakcji/stanów alergicznych (FDA 2023), zapalenia trzustki, zapalenia płuc (FDA 2021a) i zespołu Stevens-Johnson (FDA 2020) u pacjentów leczonych enfortumabem wedotyny.

W latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 71 575 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych podczas pembrolizumabu. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2024 roku - 16 344 (22,83%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat - 28 262 przypadków zdarzeń niepożądanych (39,49%). Dla 18 934 przypadków (26,45%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2014-2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (12,43%), zgonu (5,89%), biegunki (5,11%) oraz stosowania produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (5,06%). Na Ryc. 61 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 3\%$ pacjentów (FAERS data).

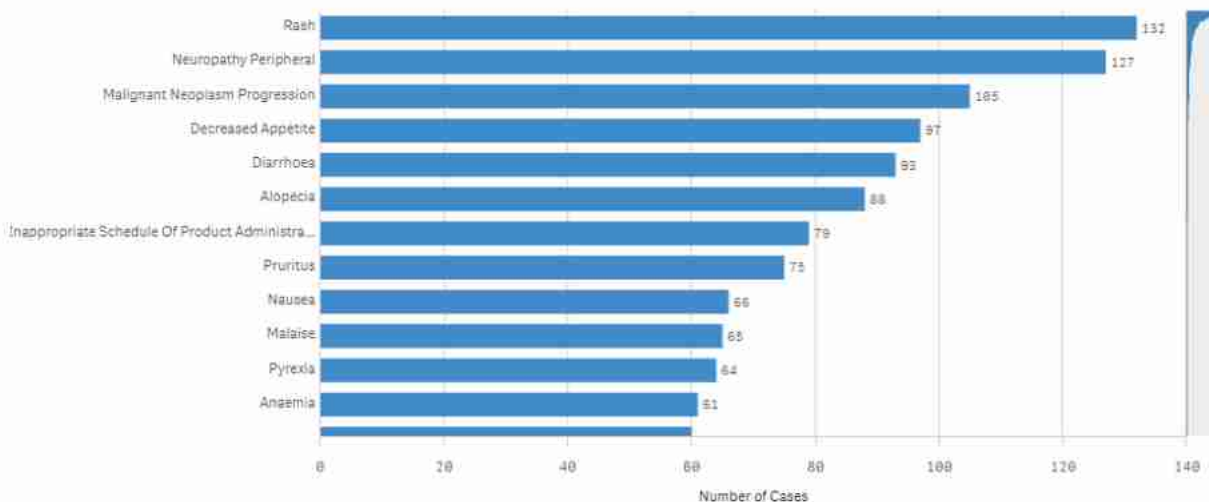
Ryc. 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



W przypadku enfortumabu wedotyny w latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 1 144 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych. Najwięcej zdarzeń odnotowano w 2024 roku - 451 (39,42%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat - 710 przypadków zdarzeń niepożądanych (62,06%). Dla 163 przypadków (14,25%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, których dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. Wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: wysypki (11,54%), neuropatii obwodowej (11,10%), progresji nowotworu złośliwego (9,18%), zmniejszonego apetytu (8,48%) i biegunki (8,13%). Na Ryc. 62 przedstawiono liczbę odnotowanych

przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u >60 pacjentów (FAERS data).

Ryc. 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem enfortumabem wedotyny odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab i enfortumab wedotyny odnalezione w bazie *VigiAccess*TM (WHO-UMC 2024)⁸ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 05.02.2025 r.

Tab. 58. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5 467
Zaburzenia serca	3 829
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	97
Zaburzenia ucha i błędnika	304
Zaburzenia endokrynologiczne	9 143
Zaburzenia oka	1 665
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	14 037
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	21 566
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5 384
Zaburzenia układu immunologicznego	1 951
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 543
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	15 244
Nieprawidłowe wyniki badań	8 900

⁸ <https://www.vigiaccess.org/152>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 863
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 683
Choroby nowotworowe	13 524
Zaburzenia układu nerwowego	7 930
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	23
Problemy związane z produktem	430
Zaburzenia psychiczne	2 037
Zaburzenia nerek i układu moczowego	4 621
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	451
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	12 197
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 211
Sytuacje społeczne	530
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	2 990
Zaburzenia naczyniowe	3 283
Łącznie	160 436

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 05.02.2025 r.

Tab. 59. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących enfortumab wedotyny.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	248
Zaburzenia serca	67
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	4
Zaburzenia endokrynologiczne	16
Zaburzenia oka	147
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	460
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	865
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	96
Zaburzenia układu immunologicznego	27
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	294
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	329
Nieprawidłowe wyniki badań	288
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	393
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	98
Choroby nowotworowe	232
Zaburzenia układu nerwowego	699
Problemy związane z produktem	11
Zaburzenia psychiczne	58
Zaburzenia nerek i układu moczowego	176
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	12
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	193

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 316
Sytuacje społeczne	11
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	14
Zaburzenia naczyniowe	71
Łącznie	6 126

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 05.02.2025 r.

10 Ograniczenia

Do 12 marca 2025 r. w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano i włączono do analizy **jedno randomizowane badanie kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną i karboplatiną) u pacjentów z rakiem urotelialnym (tj. rakiem pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej) nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego) lub z przerzutami, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej (badanie KEYNOTE-A39/EV-302). Dopuszczalne było jednak wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia.

Analiza wytycznych praktyki klinicznej i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) wskazuje, że standardem postępowania w raku urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami jest chemioterapia oparta na związkach platyny, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną. U pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby podczas stosowania chemioterapii paliatywnej, należy zastosować terapię podtrzymującą awelumabem.

W grupie kontrolnej badania KEYNOTE-A39/EV-302 (w ramach pierwszej oceny śródkresowej, IA1) całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 55 chorych; częściową odpowiedź 141 chorych, a chorobę stabilną 149 chorych - zatem łącznie 345 osób spośród 444 (77,70%) w grupie kontrolnej miało minimum stabilizację choroby, która umożliwiała zastosowanie terapii podtrzymującej. Spośród 345 chorych, którzy teoretycznie mogli być uprawnieni do otrzymania terapii podtrzymującej, otrzymały ją 143 osoby (41,45%) (spośród tych, które uzyskały minimum stabilizację choroby) (Raport EMA).

Zgodnie z analizą weryfikacyjną (AWA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) i analizą wpływu na budżet dla leku Bavencio (awelumab) w leczeniu podtrzymującym raka urotelialnego (AWA Bavencio 2021, BIA Bavencio 2021) oraz opiniami ekspertów przedstawionymi w AWA, do terapii awelumabem w pierwszym roku refundacji mogłoby się kwalifikować:

- 850 chorych wg opinii pana prof. Jakuba Kucharza;
- 750 wg opinii pana dr Piotra Tomczaka;
- 842-875 wg założeń wnioskodawcy odpowiednio w I, II i III roku horyzontu czasowego.

Po objęciu refundacją awelumabu (od 1 listopada 2022 r.) w ramach nowoutworzonego programu lekowego B141.FM, w pierwszym pełnym kalendarzowym roku refundacji terapię tę otrzymało 284 pacjentów, co stanowi względem liczby chorych kwalifikujących się do tej terapii:

- 33,4% chorych (opinia pana prof. Jakuba Kucharza);
- 37,9% chorych (opinia pana dra Piotra Tomczaka);
- 33,7% chorych względem I roku założeń wnioskodawcy.

Liczba nowych pacjentów włączonych do leczenia terapią awelumabem mogła być oszacowana jedynie dla pierwszego roku refundacji. Oszacowanie odsetka nowych chorych włączonych do terapii awelumabem obecnie nie jest możliwe (NFZ publikuje bowiem liczebność chorych leczonych w ramach danego programu lekowego jako nowi chorzy oraz chorzy kontynuujący terapię z poprzedniego roku). Należy zatem stwierdzić, że odsetek chorych, którzy otrzymali w badaniu klinicznym terapię podtrzymującą spośród chorych ze stabilizacją choroby (41,5%) jest spójny z danymi płatnika publicznego odzwierciedlającymi sytuację w Polsce (wg których ok. 33-38% otrzymało taką terapię, porównując z założeniami opublikowanymi przez AOTMiT).

W związku z powyższym uznano, że badanie kliniczne KEYNOTE-A39/EV-302 **odpowiada praktyce klinicznej i spełnia kryteria włączenia do przeglądu** w zakresie wybranych komparatorów.

Badanie KEYNOTE-A39/EV-302 to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby. Jakość randomizowanych badań pierwotnych w niniejszej analizie oceniano za pomocą skali Cochrane. Zgodnie z oceną Cochrane, badanie charakteryzowało niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, w której ryzyko oceniono jako nieznane.

Wybór formy *open-label* jest uzasadniony z kilku kluczowych powodów. Profil działań niepożądanych specyficzny dla immunoterapii, koniugatu przeciwciało-lek i chemioterapii, jak również różnice w długości analizowanych terapii sprawiają, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze iluzoryczne.

Badania metodą otwartej próby są typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny może prowadzić do rzadkich, ale charakterystycznych dla tych terapii działań niepożądanych, niedoczynność tarczycy i zapalenie płuc w przypadku pembrolizumabu oraz reakcji skórnych w przypadku enfortumabu wedotyny. Natomiast u pacjentów poddawanych standardowej chemioterapii (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną) często obserwuje się objawy uszkodzenia szpiku kostnego, takie jak neutropenia, anemia, trombocytopenia, zmniejszenie liczby neutrofili czy zmniejszenie liczby płytek krwi, występują rzadziej u pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny. Ze względu na te różnice trudno byłoby dokładnie zastosować zaślepienie, ponieważ pacjenci i lekarze mogliby wywnioskować rodzaj terapii na podstawie doświadczanych objawów. Otwarty charakter badania pozwolił również na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z terapią skojarzoną immunoterapią oraz koniugatem przeciwciało-lek.

Ponadto, trudność w skutecznym zaślepieniu wynikała z możliwości podawania dwóch różnych terapii w grupie kontrolnej, tj. cisplatyny i gemcytabiny. Należy uznać, że biorąc pod uwagę powyższe kwestie, władze regulatory zatwierdziły projekt badania jako *open-label*.

Należy jednak zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną i w tym przypadku wydaje się, że zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie. Punkty końcowe oceniane w oparciu o czynniki subiektywne (tj. przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie) były analizowane przez

niezależny komitet radiologiczny, który działał w sposób zaślepiiony (zaślepiiony, niezależny przegląd centralny) w oparciu o ściśle określone kryteria RECIST. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania.

Podsumowując, badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń.

Biorąc pod uwagę stosunkowo małą liczbę badań (jedno randomizowane badanie kliniczne) zidentyfikowanych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka urotelialnego do przeglądu systematycznego włączono dodatkowo wielokohortowe badanie fazy Ib/II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo m. in. pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu raka urotelialnego, jednak tylko u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana (badanie KEYNOTE-869/EV-103).

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano również 6 opracowań wtórnych (Di Civita 2024, Hinojosa-Gonzalez 2024, Liang 2024, Monterio 2024, Yanagisawa 2025 i Zhao 2024), w których analizowano wyniki badań KEYNOTE-A39/EV-302 i KEYNOTE-869/EV-103. Badanie Charakteryzują się jednak niską jakością w skali AMSTAR 2 ze względu na brak zarówno w domenach krytycznych, jak i niekrytycznych. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W przypadku analizy efektywności praktycznej pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Analizowane wskazanie dla pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny zostało zarejestrowane stosunkowo niedawno (sierpień 2024 r., Keytruda EMA, Padcev EMA), co może mieć wpływ na brak opublikowanych pełnotekstowych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zidentyfikowano jednak dwa badania w formie abstraktów konferencyjnych przedstawionych w 2025 r. na symposium *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®, P) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (EV) w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami u dorosłych chorych. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej oraz terapii refundowanych w analizowanym wskazaniu (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) jako komparatory dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wybrano chemioterapię opartą na związkach platyny, tj. **gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną lub karboplatiną**, a następnie **terapię podtrzymującą awelumabem** u pacjentów bez progresji choroby.

W ramach analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Do 12 marca 2025 r. zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną i karboplatiną) u pacjentów z rakiem urotelialnym (tj. rakiem pęcherza moczowego, moczowodu, miedniczki nerkowej lub cewki moczowej) nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym (ale niekwalifikującym się do leczenia radykalnego) lub z przerzutami, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby przerzutowej (badanie KEYNOTE-A39/EV-302: 1 publikacja pełnotekstowa i 12 abstraktów). Dopuszczalne było jednak wcześniejsze leczenie chemioterapią neoadjuwantową lub chemioterapią adjuwantową po cystektomii jeżeli nawrót choroby wystąpił w czasie >12 miesięcy od zakończenia leczenia.

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 w ramieniu kontrolnym pacjenci otrzymywali chemioterapię opartą na platynach (55% gemcytabinę w połączeniu z cisplatyną i 45% gemcytabinę w połączeniu z karboplatiną). Leczenie rozpoczęło łącznie 433 (97,5%), z czego 244 (56,4%) ukończyło zaplanowane leczenie. Terapię podtrzymującą otrzymało 143/244 (59%) chorych, którzy ukończyli chemioterapię, w tym zdecydowana większość (94%) stosowała terapię podtrzymującą awelumabem (tj. ok. 31% spośród wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie). Jak podkreślają autorzy badania, odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące w grupie chemioterapii, pokrywa się z obserwacjami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które wskazują, że awelumab jest stosowany w leczeniu podtrzymującym u 20-40% pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na platynie (Mamtani 2023, Kearney 2023, Li 2023, Morgans 2023). Zastosowanie terapii podtrzymującej może się różnić w zależności od kraju, w którym przeprowadzone zostało badanie kliniczne. Ponadto, w momencie rozpoczynania badania nie da się przewidzieć, którzy pacjenci będą kwalifikować się do leczenia podtrzymującego awelumabem, dlatego nie jest możliwe bezpośrednie porównanie podgrupy pacjentów, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące awelumabem, z podgrupą, którzy otrzymywali pembrolizumab i enfortumab wedotyny. Należy również zaznaczyć, że nie takie porównanie nie było wiarygodne ze względu na istotne różnice w populacjach, tj. uwzględnienie

wszystkich chorych leczonych w pierwszej linii w przypadku terapii pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny oraz pacjentów wysoce wyselekcjonowanych, z lepszym rokowaniem, którzy skutecznie odpowiedzieli (minimum stabilizacja choroby) na chemioterapię w ramach pierwszej linii leczenia i zakwalifikowali się do terapii podtrzymującej.

Protokół badania początkowo zakładał cenzurowanie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów, którzy otrzymali nową terapię przeciwnowotworową (cenzurowanie w dniu ostatniej oceny radiologicznej przed rozpoczęciem nowej terapii). W trakcie prowadzenia badania zmieniono definicję stosowania terapii podtrzymującej po zaprzestaniu lub zakończeniu chemioterapii, tak aby nie była ona uznawana za kolejną terapię przeciwnowotworową. Zmieniono również zasady cenzurowania kolejnych linii w odniesieniu do analizy przeżycia wolnego od progresji choroby, tak aby cenzurze nie podlegały dane od pacjentów, którzy otrzymali leczenie podtrzymujące jako pierwszą kolejną terapię w grupie chemioterapii. W związku z powyższym, należy uznać, że ramię komparatora w badaniu klinicznym KEYNOTE-A39/EV-302 **odpowiada praktyce klinicznej**, a badanie **spełnia kryteria włączenia do przeglądu** w zakresie wybranych komparatorów. Ze względu na brak innych badań przeprowadzonych w analizowanej populacji chorych, oceniających istotne klinicznie punkty końcowe, badanie włączone do przeglądu stanowi **najlepsze źródło danych klinicznych dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu**.

Badanie KEYNOTE-A39/EV-302 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, prowadzone metodą otwartej próby. 886 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup: pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (PEV) lub chemioterapia, tj. gemcytabina w połączeniu z cisplatyną (GC) lub karboplatiną (GK). Randomizację stratyfikowano w zależności od kwalifikacji do leczenia cisplatyną (kwalifikujący się lub niekwalifikujący się), statusu ekspresji PD-L1 (wysoka lub niska) i przerzutów do wątroby (obecne lub brak). Do badania włączono 442 chorych do grupy pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 444 chorych randomizowanych do grupy chemioterapii.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono na niskie, z wyjątkiem domeny dotyczącej zaślepienia badaczy i pacjentów, w której ryzyko oceniono na nieznanne. Ocena jakości badania pierwotnego wynika z otwartego charakteru badania.

Według odnalezionych w wytycznych EMA z 2017 r. (EMA 2017) dotyczących wyników końcowych w badaniach klinicznych oceniających leki przeciwnowotworowe w schorzeniach onkologicznych, przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji należą do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych, które w większości przypadków uważane są za istotne miary korzyści dla pacjentów, ale wielkość efektu leczenia powinna być wystarczająco duża, aby zrównoważyć toksyczność i problemy z tolerancją. Wytyczne FDA z 2018 r. (FDA 2018) wskazują, że poza OS i PFS do ważnych punktów końcowych należą również wyniki końcowe dotyczące objawów raportowane przez pacjenta (PROs), odsetek odpowiedzi obiektywnych i odpowiedź całkowita.

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 pierwszorzędowymi punktami końcowymi było przeżycie ogólne (OS), określane jako czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) określane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie przeglądu

przez niezależnych, zaślepionych radiologów (przegląd centralny), lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Drugorzędowymi punktami końcowymi wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) zdefiniowanej jako odsetek osób w populacji badanej, które miały całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 na podstawie przeglądu przez niezależnych, zaślepionych radiologów, jakość życia oraz bezpieczeństwo terapii. **Wybór punktów końcowych w badaniu klinicznym jest zgodny z wytycznymi EMA i FDA.**

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT), którą zdefiniowano jako wszyscy pacjenci randomizowani. Obiektywną odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi oceniano u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania. Czas do pogorszenia bólu oceniano u pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość leczenia w badaniu i odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie w kwestionariuszu BPI-SF na początku badania. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku.

Analiza skuteczności wykazała **istotną statystycznie i klinicznie korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** w porównaniu z chemioterapią w zakresie większości punktów końcowych analizowanych w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.). Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny związane było z:

- mniejszym o 53% ryzykiem zgonu (HR=0,468 [95%CI: 0,376; 0,582], $p<0,00001$);
- mniejszym o 55% ryzykiem progresji choroby w ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego lub zgonu (HR=0,450 [95%CI: 0,38; 0,54], $p<0,00001$);
 - mniejszym o 55% ryzykiem progresji choroby w ocenie badacza lub zgonu (HR=0,452 [95%CI: 0,379; 0,539], $p<0,00001$);
- istotnie statystycznie większą częstością występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego: 68% vs 44%, OR=2,62 [95%CI: 1,99; 3,45], $p<0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,17; 0,30], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6], w tym:
 - całkowitej odpowiedzi na leczenie: 29% vs 13%, OR=2,88 [95%CI: 2,03; 4,08], $p<0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=7 [95%CI: 5; 9]
 - częściowej odpowiedzi na leczenie: 39% vs 32%, OR=1,34 [95%CI: 1,02; 1,77], $p=0,04$; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,13], $p=0,04$; NNT_{17,2 mies.}=15 [95%CI: 8; 256].

W badaniu w obu grupach osiągnięta została zarówno mediana przeżycia całkowitego (12,5 mies. [95%: 10,4; 16,6] w grupie PEV i 6,3 mies. [95%CI: 6,2; 6,5] w grupie CHT), jak i mediana przeżycia wolnego od progresji (31,5 mies. [95%: 25,4; nie osiągnięto] w grupie PEV i 16,1 mies. [95%CI: 13,9; 18,3] w grupie CHT), co wskazuje na wystarczający okres obserwacji (mediana 17,2 miesiąca). **Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego była prawie dwukrotnie większa w grupie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż mediana obserwowana w przypadku chemioterapii.**

W grupie otrzymującej pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano **istotnie statystycznie większe niż w grupie chorych leczonych chemioterapią odsetki chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby oraz odsetki chorych, u których nie wystąpił**

zgon po 6, 12 i 18 mies. Należy zaznaczyć, że u połowy (51%) pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem do 12 miesiąca nie wystąpiła progresja choroby (w porównaniu do 22% w grupie chemioterapii), a zdecydowana większość (70%) pacjentów pozostała przy życiu po 18 miesiącach (w porównaniu do 45% w grupie chemioterapii).

Większość ogólnych odpowiedzi na leczenie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny utrzymywała się po 12 i 18 miesiącach, co potwierdza wyniki skuteczności analizowanej interwencji. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, a w ramieniu chemioterapii wyniosła 7,0 mies. Krzywe Kaplana-Meiera wskazują jednak na korzyść leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z leczeniem platyną w połączeniu z gemcytabiną, z przewagą już po 4 miesiącu, utrzymującą się do 18 miesięcy.

Wyniki przedłużonej obserwacji (mediana: 29,1 mies.) badania KEYNOTE-A39/EV-302 (abstrakt konferencyjny Powles 2025) opublikowane w lutym 2025 r. na sympozjum poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) **potwierdzają wysoką skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** w porównaniu do chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Analiza skuteczności wykazała:

- mniejsze o 49% ryzyko zgonu w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii (HR=0,51 [95%CI: 0,43; 0,61], $p<0,001$);
- mniejsze o 52% ryzyko progresji choroby lub zgonu w ramach oceny BICR w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii (HR=0,48 [95%CI: 0,41; 0,57], $p<0,001$);
- istotnie statystycznie większą częstością występowania potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (68% vs 44%) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (30% vs 15%, OR=2,58 [95%CI: 1,84; 3,60], $p<0,00001$; RD=0,16 [95%CI: 0,10; 0,21], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 4; 10]).

Dla przedłużonej obserwacji (mediana: 29,1 mies.) wyniki w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji nie uległy zmianie. Mediana czasu przeżycia całkowitego w ramach przedłużonej obserwacji wyniosła 33,8 mies. [95%: 26,1; 39,3] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 15,9 mies. [95%CI: 13,6; 18,3] w grupie chemioterapii. Osiągnięta została mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie według BICR w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny, która wyniosła 23,3 mies. w porównaniu do 7,0 mies. w ramieniu chemioterapii.

Wyniki dotyczące skuteczności leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do chemioterapii w populacji pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 60. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią.

Punkt końcowy	PEV (N=442)	CHT (N=444)
Data odcięcia: 8 sierpnia 2023 r.; mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.		
PFS, mies., mediana [95%CI]	12,5 [10,4; 16,6]	6,3 [6,2; 6,5]
PEV vs CHT, HR [95%CI]	0,45 [0,38; 0,54]; p<0,00001	
OS, mies., mediana [95%CI]	31,5 [25,4; nie osiągnięto]	16,1 [13,9; 18,3]
PEV vs CHT, HR [95%CI]	0,47 [0,38; 0,58]; p<0,00001	
ORR, % [95%CI]	67,7 [63,1; 72,1]	44,4 [39,7; 49,2]
DOR	N=196 nie osiągnięto [20,2; nie osiągnięto]	N=196 7,0 [6,2; 10,2]
Data odcięcia: 8 sierpnia 2024 r.; mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.		
PFS, mies., mediana [95%CI]	12,5 [10,4; 16,6]	6,3 [6,2; 6,5]
PEV vs CHT, HR [95%CI]	HR=0,48 [95%CI: 0,41; 0,57], p<0,05	
OS, mies., mediana [95%CI]	33,8 [26,1; 39,3]	15,9 [13,6; 18,3]
PEV vs CHT, HR [95%CI]	HR=0,51 [95%CI: 0,43; 0,61], p<0,05	
ORR, %	67,5	44,2
DOR	N=295 23,3 [17,8; nie osiągnięto]	N=195 7,0 [6,2; 9,0]

Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny (29%/30%) był wyższy niż odsetek obserwowany w przypadku chemioterapii (13%/15%) w analizowanym badaniu oraz wyższy niż wyniki zgłaszane wcześniej dla immunoterapii w zaawansowanym lub przerzutowym raku urotelialnym, m. in. dla niwolumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (van der Heijden 2023), atezolizumabu w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią (Galsky 2020) oraz durwalumabu w monoterapii lub w połączeniu z tremelimumabem (Powles 2020). Jednocześnie, odsetki pacjentów z całkowitą odpowiedzią w grupie chemioterapii były podobne do odsetków obserwowanych w grupach kontrolnych we współczesnych badaniach fazy 3, w których pacjenci otrzymywali chemioterapię opartą na platynie (van der Heijden 2023, Galsky 2020, Powles 2020, Powles 2021).

Korzyści w zakresie skuteczności, tj. istotne statystycznie przewagi w zakresie przeżycia oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie, podczas stosowania pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych podgrupach, tj. obecność lub brak przerzutów do wątroby, status ekspresji PD-L1 oraz status kwalifikacji do leczenia cisplatyną.

Należy jednak zaznaczyć, że mediana czasu do pogorszenia bólu była numerycznie dłuższa w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (14,2 miesiąca) w porównaniu z ramieniem chemioterapii (10,0 miesięcy).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że leczenie **pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest dobrze tolerowane przez pacjentów**, a występujące zdarzenia niepożądane możliwe do kontrolowania przez klinicystów.

W zakresie ogólnych zdarzeń niepożądanych analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalną w obu grupach częstość występowania:

- zdarzeń niepożądanych (100% vs 99%, OR=6,17 [95%CI: 0,74; 51,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,0003; 0,02], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (97% vs 96%, OR=1,51 [95%CI: 0,72; 3,09], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (4% vs 3%, OR=1,35 [95%CI: 0,67; 2,73], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu łącznie (1% vs 1%, OR=0,98 [95%CI: 0,24; 3,96], p=ns; RD=-0,0001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki (42% vs 41%, OR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,36], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie (41% vs 38%, OR=1,12 [95%CI: 0,86; 1,48], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na).

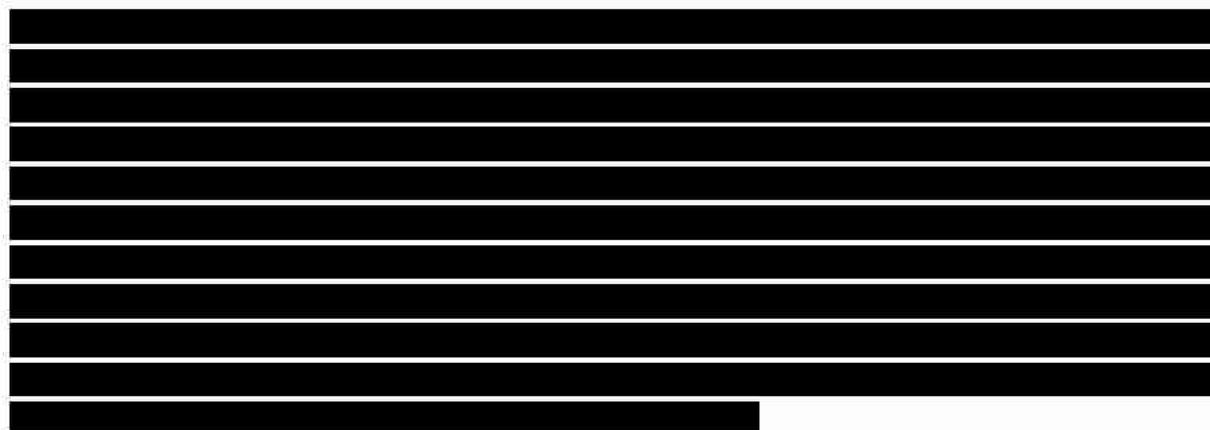
Pomimo dłuższego czasu leczenia w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny (mediana: 9,4 mies. [zakres: 0,3; 31,9 mies.], tj. 12 cykli [zakres: 1; 46]) niż w grupie chemioterapii (mediana: 4,1 mies. [zakres: 0,0; 7,7 mies.], tj. 6 cykli [zakres: 1; 6]), częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 była istotnie statystycznie niższa niż częstość występowania w grupie chemioterapii (odpowiednio: 73% vs 79%, OR=0,73 [95%CI: 0,53; 0,99], p=0,046; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,001], p=0,04; NNH_{17,2 mies.}=na; oraz 56% vs 70%, OR=0,56 [95%CI: 0,42; 0,73], p<0,0001; RD=-0,14 [95%CI: -0,20; -0,07], p<0,0001; NNH_{17,2 mies.}=na).

Podstawę opieki nad pacjentem stosującym enfortumab wedotyny i pembrolizumab stanowi wczesne rozpoznawanie działań niepożądanych poprzez proaktywne monitorowanie i leczenie objawów. W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 raportowano występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym zdarzeniu, które obserwowano wcześniej podczas leczenia pembrolizumabem lub enfortumabem wedotyny. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania które raportowano wcześniej w przypadku leczenia enfortumabem wedotyny, były reakcje skórne, neuropatia obwodowa i hiperglikemia. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, które były wcześniej związane ze stosowaniem pembrolizumabu, należały ciężkie reakcje skórne i zapalenie płuc.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzeni pembrolizumabem i enfortumabem w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym jest zgodnym z profilami bezpieczeństwa poszczególnych terapii oraz

profilem obserwowanym wcześniej dla tego skojarzenia (Hoimes 2023). Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono wielokohortowe badanie kliniczne fazy Ib/II, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania m. in. pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami, u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia cisplatyną, tj. w populacji węższej niż populacja wnioskowana.



Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji w korcie K (PEV) w badaniu KEYNOTE-869/EV-103 (mediana czasu obserwacji 14,8 miesiąca [zakres: 0,6; 26,2 mies.]) były częściowo spójne z wynikami obserwowanymi w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302. U ponad połowy (55%) pacjentów po 12 miesiącach nie wystąpiła progresja choroby, a zdecydowana większość (81%) przeżyła co najmniej 12 miesięcy. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby nie została osiągnięta, a mediana przeżycia całkowitego była nieco niższa niż mediana obserwowana w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (22,3 mies. vs 31,5 mies.). Różnicę w wynikach można przypisać różnicom w populacjach chorych włączonych do obu badań - do badania KEYNOTE-A39/EV-302 włączono bowiem również pacjentów kwalifikujących się do leczenia cisplatyną, dla których obserwuje się lepsze wyniki w zakresie przeżycia niż u pacjenci niekwalifikujący się do leczenia cisplatyną (Morgans 2023).

W ramach niniejszej analizy klinicznej zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia. We włączonych badaniach porównywano pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny (z uwzględnieniem łącznych wyników ze wszystkich włączonych badań) oraz innymi terapiami u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym. Wyniki z przeglądów systematycznych są generalnie zgodne z wynikami przedstawionymi w badaniu RCT i wskazują na **wysoką skuteczność terapii skojarzonej pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem** w porównaniu do chemioterapii w zakresie OS, PFS i ORR. Na podstawie rankingów SUCRA przeprowadzonych w dwóch opracowaniach wtórnych (Hinojosa-Gonzalez 2024, Yanagisawa 2025 i Monteiro 2024) **terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** wydaje się być **wysoce skuteczną terapią** pod względem OS, PFS, ORR i CR zarówno **w porównaniu do chemioterapii opartej na platynach**, jak i innych terapii (m. in. połączenia niwolumabu, pembrolizumabu czy atezolizumabu z chemioterapią opartą na platynach). W badaniu Yanagisawa 2025 przeprowadzono również ranking SUCRA biorąc pod uwagę częstość występowania zdarzeń

niepożądanych związanych leczeniem. Wyniki analizy wskazują, że terapia pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazuje nie tylko wysoką skuteczność we wszystkich ocenianych onkologicznych punktach końcowych, ale **korzystnym profilem bezpieczeństwa** (2. miejsce w rankingu SUCRA).

Biorąc pod uwagę stosunkowo niedawną rejestrację analizowanego wskazania dla pembrolizumabu (Keytruda EMA) i enfortumabu wedotyny (Padcev EMA), nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu. W lutym 2025 r. na sympozjum poświęconym nowotworom układu moczowo-płciowego *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) przedstawiono jednak wstępne wyniki dwóch badań przeprowadzonych odpowiednio w Niemczech (Zschaebitz 2025) i Austrii (Niedersuess-Beke 2025), które są spójne z wynikami badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302.

Retrospektywna analiza w badaniu niemieckim objęła pacjentów rakiem urotelialnym z przerzutami z 19 szpitali, którzy otrzymali leczenie PEV przed lub po rejestracji wskazania przez EMA. Analiza bezpieczeństwa objęła 215 pacjentów, którzy otrzymali leczenie, natomiast analiza skuteczności 164 pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną ocenę stopnia zaawansowania choroby lub zmarli przed pierwszym planowanym obrazowaniem. Mediana wieku pacjentów wyniosła 71 lat (zakres: 25; 89). Większość pacjentów (77,6%) miała stan sprawności 0-1 wg ECOG (włączono również 5,2% ze stanem sprawności 3-4). Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskało 60,7% pacjentów, w tym 51% odpowiedź częściową i 9,7% odpowiedź całkowitą. Mediana OS nie została osiągnięta (co wynika z krótkiego okresu obserwacji), natomiast mediana PFS wyniosła 13 mies. [95%CI: 4,5; 21,5], co jest zgodne z wynikiem PFS badania rejestracyjnego KEYNOTE-A39/EV-302. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia zaobserwowano u 73,0% pacjentów, a zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 u 30,2% pacjentów. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia obserwowano u 37,7% chorych, a zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 u 16,7% chorych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obwodowa neuropatia czuciowa (wszystkie stopnie: 30,2%) i toksyczność skórna (wszystkie stopnie: 24,2%). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (Zschaebitz 2025).

W badaniu austriackim dane kliniczne uzyskano z 17 klinik uczestniczących w austriackim rejestrze EV. Do badania włączono pacjentów otrzymujących PEV w pierwszej linii z powodu zaawansowanego raka urotelialnego w okresie od 09.2023 r. do 09.2024 r. Głównymi celami rejestru była ocena charakterystyki pacjenta, w tym chorób współistniejących, czasu trwania leczenia, skuteczności i bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistych. Do badania włączono łącznie 103 pacjentów (24 kobiety i 79 mężczyzn), a mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres: 32; 92). Większość pacjentów (89,3%) miała stan sprawności 0-1 wg ECOG (włączono również 3,8% ze stanem sprawności 3). W momencie odcięcia danych 81,6% pacjentów pozostało przy życiu, a 67,0% pacjentów kontynuowało terapię PEV. Pierwszą ocenę przeprowadzono u 88 pacjentów, spośród których odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 65,9%, a całkowitych remisji 12,5%. Ze względu na krótki okres obserwacji (mediana: 4 mies.) nie została osiągnięta mediana OS i PFS. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 69,9% pacjentów, a zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 u 30,1%. Terapię PEV z powodu toksyczności przerwało 20,4 pacjentów (Niedersuess-Beke 2025).

Podsumowując, na podstawie zebranych zgromadzonych dowodów naukowych pembrolizumab w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny może być uznany za **terapię o potwierdzonej, wysokiej skuteczności klinicznej** w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami przy **korzystnym profilu bezpieczeństwa**. W porównaniu z chemioterapią zaobserwowano znaczącą klinicznie różnicę, obejmującą wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji, zmniejszenie ryzyka niektórych zdarzeń niepożądanych oraz utrzymanie jakości życia.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny u pacjentów z rakiem urotelialnym nieoperacyjnego lub z przerzutami w pierwszej linii leczenia jest rekomendowane w najnowszych wytycznych europejskich (EAU 2024, ESMO 2024) i amerykańskich (NCCN 2024, NCI BC 2024).

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do 12 marca 2025 r. w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny (gemcytabina w połączeniu z cisplatyną i karboplatiną) u pacjentów z wcześniej nieleczonych rakiem urotelialnym nieoperacyjnym lub z przerzutami (badanie KEYNOTE-A39/EV-302).

Badanie **KEYNOTE-A39/EV-302** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym rakiem urotelialnym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w pierwszej linii leczenia raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta na badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 jako badaniu głównym spełniającym w pełni kryteria włączenia do przeglądu. Skuteczność leczenia pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny oceniano w oparciu o twarde punkty końcowe. Analizę skuteczności w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (PFS i OS) przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, którą zdefiniowano jako wszyscy pacjenci randomizowani. Obiektywną odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie oceniano u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania. Jakość życia oceniano u pacjentów, którzy odpowiedzieli na pytania w odpowiednich kwestionariuszach.

Analiza skuteczności na podstawie badania KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) wykazała:

- **55% zmniejszenie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny ryzyka progresji choroby ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego lub zgonu (HR=0,450 [95%CI: 0,38; 0,54], $p<0,00001$);**
 - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,5 mies. [95%: 10,4; 16,6] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 6,3 mies. [95%CI: 6,2; 6,5] w grupie chemioterapii;
 - w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano **istotnie statycznie większe** niż w grupie chorych leczonych chemioterapią **odsetki chorych, u których nie wystąpiła progresja choroby:**
 - po 6 mies.: 73% vs 61%, OR=1,75 [95%CI: 1,32; 2,32], $p=0,0001$; RD=0,12 [95%CI: 0,16; 0,18], $p<0,0001$; NNT_{17,2 mies.}=9 [95%CI: 6; 16];
 - po 12 mies.: 51% vs 22%, OR=3,72 [95%CI: 2,78; 4,99], $p<0,00001$; RD=0,29 [95%CI: 0,23; 0,35], $p<0,000001$; NNT_{17,2 mies.}=4 [95%CI: 3; 5];

- po 18 mies.: 44% vs 12%, OR=5,90 [95%CI: 4,18; 8,33], $p<0,00001$; RD=0,32 [95%CI: 0,27; 0,38], $p<0,000001$; NNT_{17,2 mies.}=4 [95%CI: 3; 4];
- **55% zmniejszenie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny ryzyka progresji choroby w ocenie badacza lub zgonu** (HR=0,452 [95%CI: 0,379; 0,539], $p<0,00001$);
 - mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 12,7 mies. [95%: 10,6; 16,7] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 6,3 mies. [95%CI: 6,2; 6,7] w grupie chemioterapii;
- **53% zmniejszenie w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny ryzyka zgonu** (HR=0,468 [95%CI: 0,376; 0,582], $p<0,00001$);
 - mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 31,5 mies. [95%: 25,4; nie osiągnięto] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 16,1 mies. [95%CI: 13,9; 18,3] w grupie chemioterapii;
 - w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano **istotnie statycznie większe** niż w grupie chorych leczonych chemioterapią **odsetki chorych, u których nie wystąpił zgon**:
 - po 6 mies.: 90% vs 82%, OR=2,04 [95%CI: 1,37; 3,03], $p=0,0004$; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13], $p=0,0003$; NNT_{17,2 mies.}=13 [95%CI: 8; 27];
 - po 12 mies.: 78% vs 61%, OR=2,26 [95%CI: 1,68; 3,04], $p<0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,23], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 10];
 - po 18 mies.: 70% vs 45%, OR=2,83 [95%CI: 2,14; 3,72], $p<0,00001$; RD=0,25 [95%CI: 0,19; 0,31], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6].

Analiza na podstawie wyników z przedłużonej obserwacji (mediana: 29,1 mies.) badania KEYNOTE-A39/EV-302 opublikowanych na ASCO w lutym 2025 r. wykazała

- **mniejsze o 52% ryzyko progresji choroby lub zgonu** w ramach oceny BICR w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii (HR=0,48 [95%CI: 0,41; 0,57], $p<0,001$);
 - mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w obu grupach nie uległy zmianie;
- **mniejsze o 49% ryzyko zgonu** w grupie pembrolizumabu i enfortumabu wedotyny w porównaniu do chemioterapii (HR=0,51 [95%CI: 0,43; 0,61], $p<0,001$);
 - mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 33,8 mies. [95%: 26,1; 39,3] w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i 15,9 mies. [95%CI: 13,6; 18,3] w grupie chemioterapii.

W badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) analizowano również częstość występowania obiektywnej (całkowitej lub częściowej) odpowiedzi na leczenie, choroby stabilnej oraz choroby postępującej. Analiza skuteczności w ramach oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (BICR) wykazała:

- **istotnie statystycznie większą** w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych leczonych chemioterapią częstość występowania:
 - **potwierdzonej obiektywnej odpowiedzi na leczenie:** 68% vs 44%, OR=2,62 [95%CI: 1,99; 3,45], $p<0,00001$; RD=0,23 [95%CI: 0,17; 0,30], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6];
 - mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie nie została osiągnięta [95% CI: 20,2 mies.; nie osiągnięto] w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i wyniosła 7,0 mies. [95%CI: 6,2; 10,2)] w ramieniu chemioterapii;
 - **całkowitej odpowiedzi na leczenie:** 29% vs 13%, OR=2,88 [95%CI: 2,03; 4,08], $p<0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=7 [95%CI: 5; 9];
 - **częściowej odpowiedzi na leczenie:** 39% vs 32%, OR=1,34 [95%CI: 1,02; 1,77], $p=0,04$; RD=0,07 [95%CI: 0,004; 0,13], $p=0,04$; NNT_{17,2 mies.}=15 [95%CI: 8; 256];
- **istotnie statystycznie mniejszą** w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapią częstość występowania choroby stabilnej (19% vs 34%, OR=0,45 [95%CI: 0,33; 0,62], $p<0,00001$; RD=-0,15 [95%CI: -0,21; -0,09], $p<0,00001$; NNT_{17,2 mies.}=na) oraz choroby postępującej (9% vs 14%, OR=0,60 [95%CI: 0,39; 0,93], $p=0,02$; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,01], $p=0,02$; NNT_{17,2 mies.}=na).

Czas do pogorszenia bólu (TTP) wg kwestionariusza BPI-SF nie uległ istotnemu wydłużeniu w wyniku stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (HR=0,916 [95%CI: 0,720; 1,166], p=ns).

Analiza bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny na podstawie wyników populacji oceny bezpieczeństwa (chorzy, którzy otrzymali jakąkolwiek dawkę badanego leku) badania KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.) wykazała:

- porównywalną w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny i grupie chorych stosujących chemioterapię częstość występowania:
 - zdarzeń niepożądanych łącznie (100% vs 99%, OR=6,17 [95%CI: 0,74; 51,45], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,0003; 0,02], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu łącznie (4% vs 3%, OR=1,35 [95%CI: 0,67; 2,73], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie (42% vs 41%, OR=1,04 [95%CI: 0,79; 1,36], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,06; 0,07], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (97% vs 96%, OR=1,51 [95%CI: 0,72; 3,09], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu łącznie (1% vs 1%, OR=0,98 [95%CI: 0,24; 3,96], p=ns; RD=-0,0001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie (41% vs 38%, OR=1,12 [95%CI: 0,86; 1,48], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,09], p=ns; NNH_{17,2 mies.}=na);
- istotnie statystycznie mniejszą w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie stosującej chemioterapię częstość występowania:
 - zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie (73% vs 79%, OR=0,73 [95%CI: 0,53; 0,99], p=0,046; RD=-0,06 [95%CI: -0,11; -0,001], p=0,04; NNH_{17,2 mies.}=na);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (56% vs 70%, OR=0,56 [95%CI: 0,42; 0,73], p<0,0001; RD=-0,14 [95%CI: -0,20; -0,07], p<0,0001; NNH_{17,2 mies.}=na);
- istotnie statystycznie większą w grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny niż w grupie stosującej chemioterapię częstość występowania:
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie (50% vs 39%, OR=1,56 [95%CI: 1,19; 2,04], p=0,001; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,18], p=0,001; NNH_{17,2 mies.}=9 [95%CI: 5; 22]);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie (40% vs 22%, OR=2,41 [95%CI: 1,79; 3,25], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,12; 0,24], p<0,00001; NNH_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 8]);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie (28% vs 20%, OR=1,57 [95%CI: 1,15; 2,15], p=0,005; RD=0,08 [95%CI: 0,02; 0,14], p=0,005; NNH_{17,2 mies.}=12 [95%CI: 7; 40]);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie (35% vs 19%, OR=2,38 [95%CI: 1,74; 3,25], p<0,00001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,22], p<0,00001; NNH_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 4; 9]).

W badaniu monitorowano również występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym zdarzeniu, które raportowano wcześniej podczas leczenia pembrolizumabem lub enfortumabem wedotyny. W grupie chorych leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie chorych otrzymujących chemioterapię częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny:

- reakcje skórne: 67% vs 14%, OR=12,52 [95%CI: 8,94; 17,54], $p<0,00001$; RD=0,53 [95%CI: 0,47; 0,58], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=1 [95%CI: 1; 2];
- reakcje skórne stopnia ≥ 3 : 16% vs 0,2%, OR=78,97 [95%CI: 10,91; 571,48], $p<0,0001$; RD=0,15 [95%CI: 0,12; 0,19], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=6 [95%CI: 5; 8];
- neuropatia obwodowa: 63% vs 12%, OR=12,30 [95%CI: 8,70; 17,40], $p<0,00001$; RD=0,51 [95%CI: 0,45; 0,56], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=1 [95%CI: 1; 2];
- neuropatia obwodowa stopnia ≥ 3 : 7% vs 0%, OR=64,42 [95%CI: 3,93; 1056,89], $p=0,004$; RD=0,07 [95%CI: 0,04; 0,09], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=14 [95%CI: 10; 22];
- zaburzenia oczu: 21% vs 3%, OR=9,53 [95%CI: 5,14; 17,67], $p<0,00001$; RD=0,19 [95%CI: 0,14; 0,56], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 6];
- hiperglikemia: 13% vs 1%, OR=21,33 [95%CI: 6,63; 68,67], $p<0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,15], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=8 [95%CI: 6; 11];
- hiperglikemia stopnia ≥ 3 : 6% vs 0%, OR=57,66 [95%CI: 3,51; 948,33], $p=0,005$; RD=0,06 [95%CI: 0,04; 0,08], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=16 [95%CI: 11; 25].

oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu:

- ciężkie reakcje skórne: 17% vs 1%, OR=44,28 [95%CI: 10,80; 181,58], $p<0,00001$; RD=0,17 [95%CI: 0,13; 0,20], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=5 [95%CI: 4; 7];
- ciężkie reakcje skórne stopnia ≥ 3 : 12% vs 0%, OR=117,16 [95%CI: 7,21; 1904,35], $p=0,0008$; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,15], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=8 [95%CI: 6; 11];
- niedoczynność tarczycy : 11% vs 1%, OR=17,14 [95%CI: 5,29; 55,51], $p<0,00001$; RD=0,10 [95%CI: 0,07; 0,13], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=10 [95%CI: 7; 14];
- zapalenie płuc : 10% vs 0,2%, OR=43,59 [95%CI: 6,25; 322,78], $p=0,0002$; RD=0,09 [95%CI: 0,07; 0,12], $p<0,00001$; NNH_{17,2 mies.}=10 [95%CI: 8; 15].

Należy jednak podkreślić, że profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej enfortumabem wedotyny i pembrolizumabem był zgodny z profilem obserwowanym wcześniej dla tego skojarzenia (Hoimes 2023) i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

13 Wnioski

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny przedstawiono na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-A39/EV-302, w którym porównywano bezpośrednio analizowaną interwencję ze standardową chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tj. gemcytabiną w połączeniu z cisplatyną i karboplatiną, u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami rakiem urotelialnym u osób dorosłych, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego w tym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej na podstawie zidentyfikowanego badania KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana okresu obserwacji: 17,2 miesiąca) jednoznacznie wskazują, na **potwierdzoną, wysoką skuteczność terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny** w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), oraz drugorzędowych punktów końcowych, tj. odpowiedź na leczenie, przy **korzystnym profilu bezpieczeństwa** terapii skojarzonej.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem w porównaniu do standardowej chemioterapii opartej na pochodnych platyny wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), a także ze wzrostem odsetka pacjentów przeżywających i przeżywających bez progresji po 6, 12 i 18 miesięcy. Istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskał obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), w tym odpowiedź całkowitą (CR) i odpowiedź częściową (PR), w ramieniu pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu do chemioterapii. Stosowanie pembrolizumabu skutkowało utrzymaniem dotychczasowej jakości życia – nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w ocenie jakości życia u pacjentów leczonych pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny oraz u pacjentów leczonych chemioterapią.

Na podstawie wyników dotyczących bezpieczeństwa w przypadku większości zdarzeń niepożądanych, tj. zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zmniejszenia dawki łącznie nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi ramionami. W porównaniu z chemioterapią stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w sposób istotny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 łącznie i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie. Leczenie pembrolizumabem w porównaniu do chemioterapii może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia łącznie oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny lub pembrolizumabu.

Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej pembrolizumabem i enfortumabem wedotyny był zgodny z profilem obserwowanym wcześniej dla tego skojarzenia (Hoimes 2023) i nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane. Produkt leczniczy Keytruda® w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny (produkt leczniczy Padcev®) adresowany jest do osób cierpiących na raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, którzy nie stosowali wcześniej leczenia systemowego. Analizowana populacja charakteryzuje się **bardzo niekorzystnym rokowaniem** (wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi zaledwie 9%), a opcję leczenia w Polsce stanowi chemioterapia oparta na platynach, która na tym etapie zaawansowania choroby ma niską skuteczność, ale za to dużą toksyczność.

Pomimo wprowadzenia w listopadzie 2022 roku terapii awelumabem mającej na celu podtrzymanie dobrej odpowiedzi na chemioterapię i wydłużenie czasu przeżycia, **istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla wdrożenia innowacyjnej terapii w leczeniu raka urotelialnego**, która może być zastosowana u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do leczenia systemowego. **Objęcie refundacją pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny przyczyni się do zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej poprzez istotne wydłużenie życia pacjentów** biorąc pod uwagę wyniki badania klinicznego oraz umożliwi dostosowanie aktualnej praktyki klinicznej do najnowszych wytycznych europejskich (EAU 2024, ESMO 2024), które rekomendują w pierwszej kolejności zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem, niezależnie od kwalifikacji do leczenia platyną.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

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

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.2 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 61. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających, oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

Ocena jakości badań wtórnych
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

14.3 Spis badań włączonych

Tab. 62. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	KEYNOTE-A39 / EV-302	<u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Powles, T., et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med, 2024; 390(10): 875-888. <u>Abstrakty konferencyjne:</u> Bedke, J., et al. 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. Journal of Clinical Oncology, 2024; 42(16). Gupta, S., et al. 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). Oncology Research and Treatment, 2024; 47: 173. Gupta, S., et al. 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). Journal of Clinical Oncology, 2024; 42(16). Kikuchi, E., et al. 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). Journal of Clinical Oncology, 2024; 42(23). Kikuchi, E., et al. 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, 2024; 35: S1507-S1508. Powles, T. B., et al. 211MO 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). Annals of Oncology, 2023; 34: S1557-S1558. Powles, T. B., et al. 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). Annals of Oncology, 2023; 34: S1340. Powles, T. B., et al. 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, 2024; 35: S1137-S1138. Powles T., 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). J Clin Oncol 2025; 43, suppl 5; 664. Van Der Heijden, M. S., et al. 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)-

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		ineligible population from EV-302/KEYNOTE-A39. Journal of Clinical Oncology, 2024; 42(16). van der Heijden, M. S., et al. Study EV-302: A 3-arm, open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin plus pembrolizumab and/or chemotherapy, versus chemotherapy alone, in untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. Annals of Oncology, 2020; 31: S605-S606. Van Der Heijden, M. S., et al. Study EV-302: A two-arm, open-label, randomized controlled phase 3 study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy in previously untreated advanced urothelial carcinoma (aUC) (trial in progress). Journal of Clinical Oncology, 2022; 40(6 SUPPL). Van Der Heijden, M. S., et al. Enfortumab vedotin (EV) in combination with pembrolizumab (P) versus chemotherapy in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): subgroup analyses results from EV-302, a phase 3 global study. Journal of Clinical Oncology, 2024; 42(4).
Dodatkowe dowody naukowe		
1	KEYNOTE-869 / EV-103	<u>Publikacja pełnotekstowa</u> Hoimes, C. J., et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. J Clin Oncol, 2023; 41(1): 22-31. Milowsky, M. I., et al. 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. Journal of Clinical Oncology, 2024; 42(12): 1403-1414. O'Donnell, P. H., et al. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. Journal of Clinical Oncology, 2023; 41(25): 4107-4117. <u>Abstrakty konferencyjne:</u> Friedlander, T. W., 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). Journal of Clinical Oncology, 2021; 39(15 SUPPL). Friedlander, T. W., et al. 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. Journal of Clinical Oncology, 2023; 41(16): 4568. Gupta, S., et al. 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. Journal of Clinical Oncology, 2023; 41(16): 4505. Hoimes, C. J., et al. EV-103 Study: A phase 1b dose-escalation and dose-expansion study of enfortumab vedotin in combination with immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. European Urology, 2018; Supplements 17(2): e1151. Hoimes, C. J., et al. EV-103 study: A phase 1b dose-escalation and dose-expansion study of enfortumab vedotin in combination with immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. Journal of Clinical Oncology, 2018; 36(6).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Hoimes, C. J., et al. EV-103: Enfortumab vedotin plus pembrolizumab and/or chemotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2019; 37. Hoimes, C. J., et al. The EV-103 Trial: Enfortumab vedotin plus pembrolizumab and/or chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. <i>Clinical Cancer Research</i>, 2020; 26(15 SUPPL). Hoimes, C. J., et al. Study EV-103: New cohorts testing enfortumab vedotin alone or in combination with pembrolizumab in muscle invasive urothelial cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2020; 38(6). Hoimes, C. J., et al. EV-103: Initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma." <i>Annals of Oncology</i>, 2019; 30: v356. Mar, N., et al. Study EV-103: New randomized cohort testing enfortumab vedotin as monotherapy or in combination with pembrolizumab in locally advanced or metastatic urothelial cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2020; 38(15). Milowsky, M. I., et al. Patient-reported outcomes (PROs) in cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) treated with enfortumab vedotin (EV) alone or in combination with pembrolizumab (P) in the phase 1b/2 EV-103 Cohort K study. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2023; 41(6): 439. O'Donnell, P. H., et al. Enfortumab vedotin (EV) alone or in combination with pembrolizumab (P) in previously untreated cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC): Subgroup analyses of confirmed objective response rate (cORR) from EV-103 cohort K. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2023; 41(6): 499. Rosenberg, J. E., et al. First-line (1L) enfortumab vedotin plus pembrolizumab demonstrates durable anti-tumour activity in cisplatin-ineligible patients with locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). <i>Swiss Medical Weekly</i>, 2020; 150(SUPPL 247): 26S-27S. Rosenberg, J. E., et al. Study EV-103: Durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2020; 38(1). Rosenberg, J. E., et al. Study EV-103: Preliminary durability results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i>, 2020; 38(6). Rosenberg, J. E., et al. LBA73 Study EV-103 Cohort K: antitumor activity of enfortumab vedotin (EV) monotherapy or in combination with pembrolizumab (P) in previously untreated cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). <i>Annals of Oncology</i>, 2022; 33: S1441. Rosenberg, J. E., et al. 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). <i>Annals of Oncology</i>, 2024; 35: S1139-S1140.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Di Civita 2024	Di Civita, M. A., et al. Immunotherapy-Based Combinations in First-Line Urothelial Cancer: A Systematic review and Individual Patient Data (IPD) Meta-analysis. <i>Curr Oncol</i> , 2024; 31(8): 4713-4727.
2	Hinojosa-Gonzalez 2024	Hinojosa-Gonzalez, D. E., et al. Novel therapeutic regimens in previously untreated metastatic urothelial carcinoma: A systematic review and bayesian network meta-analysis. <i>Urol Oncol</i> , 2024; 42(11): 361-369.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	Liang 2024	Liang, W., et al. 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. <i>Frontiers in Oncology</i> , 2024; 14.
4	Monterio 2024	Monteiro, F. S. M., et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors combinations as first-line systemic treatment in patients with advanced urothelial carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 2024; 196.
5	Zhao 2024	Zhao, Y., et al. Efficacy and safety of the first-line systemic treatments in patients with advanced-stage urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Front Oncol</i> , 2024; 14: 1468784.

14.4 Spis badań wykluczonych

Tab. 63. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Opracowania wtórne		
1	Annakin, S., et al. Quality of Life with Monoclonal Antibody Therapies for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic review. <i>European Urology Oncology</i> , 2023; 6(5): 467-476.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
2	Bantounou, M. A., et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab as monotherapies and combination treatment in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A narrative review. <i>Curr Urol</i> , 2023; 17(4): 271-279.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
3	Bloudek, L., et al. Systematic literature review and network meta-analysis of first-line therapies for locally advanced/metastatic urothelial carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2024; 42(16).	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
4	Cerrato, C., et al. 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. <i>European Urology Oncology</i> , 2024; 7(5): 1005-1014.	Analiza w subpopulacjach chorych, porównanie wyników pomiędzy subpopulacjami.
5	Domb, C., et al. Systematic review of recent advancements in antibody-drug and bicycle toxin conjugates for the treatment of urothelial cancer. <i>Ther Adv Urol</i> , 2024; 16: 17562872241249073.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
6	Gasperoni, L., et al. A Head-to-Head Comparison of the First-Line Treatments for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: Is There Still a Role for Chemotherapy? <i>Cancers (Basel)</i> , 2024; 16(13).	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
7	Lavoie, J. M., et al. The Rapidly Evolving Landscape of First-Line Targeted Therapy in Metastatic Urothelial Cancer: A Systematic review. <i>Oncologist</i> , 2021; 26(8): e1381-e1394.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
8	Maiorano, B. A., et al. Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic review and Meta-analysis. <i>JAMA Network Open</i> , 2024; 7(3): E241215.	Analiza w subpopulacjach chorych, porównanie wyników pomiędzy subpopulacjami.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Villacampa, G., et al. Safety and efficacy of antibody-drug conjugates plus immunotherapy in solid tumours: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews, 2024; 131.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).

14.5 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 64. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-A39/EV-302.

KEYNOTE-A39					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, badanie kliniczne fazy III z randomizacją	185 ośrodków w 25 krajach*	dorośli chorzy (≥18 lat) z rakiem urotelialnym nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (mediana okresu obserwacji: 17,2 mies.)	• PEV**: 442 • GC/GK***: 444	Pierwszorzędowe: • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)[^], • przeżycie całkowite (OS), Drugorzędowe: • obiektywna odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa), • PFS w ocenie badacza, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • czas do pogorszenia bólu, • jakość życia, • bezpieczeństwo	AOTMiT: IIA
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• wiek ≥18 lat, • radiologicznie udokumentowany, histologicznie potwierdzony nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak urotelialny[^] (tj. rak pęcherza moczowego, miedniczki nerkowej, moczowodu lub cewki moczowej); • choroba mierzalna w ocenie badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1; U pacjentów, którzy przeszli wcześniej radykalną (z zamiarem wyleczenia) radioterapię musi występować choroba mierzalna wg RECIST 1.1, która znajduje się poza polem promieniowania, lub wykazano progresję od zakończenia radioterapii. • pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego w przypadku raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami z następującymi wyjątkami:			• stosowanie wcześniej enfortumabu wedotyny lub koniugatów przeciwciało-lek na bazie monometylu aurystatyny-E (MMAE); • stosowanie wcześniej inhibitora PD-(L)-1 z powodu jakiegokolwiek nowotworu złośliwego, w tym raka urotelialnego we wczesnym stadium, definiowany jako inhibitor PD-1 lub inhibitor PD-L1 (w tym między innymi atezolizumab, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab lub awelumab); • stosowanie wcześniej leczenia z zastosowaniem środka skierowanego w kierunku innego stymulującego lub współhamującego receptor komórek T (w tym, ale nie wyłącznie, agoniści CD137, inhibitory CTLA-4 lub agoniści OX-40); • stosowanie wcześniej leczenia przeciwnowotworowego obejmującego chemioterapię, leki biologiczne lub środki badawcze (które nie zostały wymienione w punktach powyżej), jeśli nie ukończono leczenia na 4 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku (w toku dopuszczalne jest leczenie hormonalne/ antyhormonalne, np. raka piersi);		

KEYNOTE-A39

c. pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową z nawrotem > 12 miesięcy od zakończenia terapii; d. pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię uzupełniającą po cystektomii z nawrotem > 12 miesięcy od zakończenia terapii; • chorzy kwalifikujący się do otrzymania chemioterapii zawierającej cisplatynę lub karboplatynę w ocenie badacza; b. pacjenci zostaną uznani za niekwalifikujących się do cisplatyny i otrzymają karboplatynę w przypadku spełnienia co najmniej jednego z poniższych kryteriów: ○ GFR ≥ 30 do <60 ml/min (pacjentów z GFR ≥ 50 ml/min i bez obecności innych kryteriów można uznać za kwalifikujących się do leczenia cisplatyną w ocenie badacza); ○ stan sprawności 2 wg ECOG lub WHO; ○ audiometryczny ubytek słuchu stopnia ≥ 2 według NCI CTCAE; ○ niewydolność serca klasy III według NYHA (patrz rozdz. 14.6); • dostarczenie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej zawierającej komórki raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową lub wykonanie biopsji w przypadku raka urotelialnego z przerzutami w celu wykonania badania PD-L1 przed randomizacją; • ECOG 0-2; b. pacjenci z ECOG 2 muszą dodatkowo spełniać następujące kryteria (hemoglobina ≥ 10 g/dl, GFR ≥ 50 ml/min, brak niewydolności serca klasy III wg NYHA); • odpowiednia czynność hematologiczna i narządowa, zgodnie z wyjściową definicją wartości laboratoryjnych^{^^}; • kobiety w wieku rozrodczym muszą spełniać następujące warunki: wyrazić zgodę na brak planowanej prokreacji na czas trwania badania i 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy na dzień przed podaniem badanego leku, w przypadku aktywności seksualnej stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji na czas trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, wyrażenie zgody na niekarmienie piersią i nieoddawanie komórek jajowych;	• niekontrolowana cukrzyca zdefiniowana jako poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $\geq 8\%$ lub HbA1c 7% do $<8\%$ z towarzyszącymi objawami cukrzycy (wielomocz lub polidypsja), które nie zostały wyjaśnione inaczej; • pacjenci z oszacowaną oczekiwaną długością życia poniżej 12 tygodni; • trwająca neuropatia czuciowa lub ruchowa stopnia ≥ 2; • przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (dopuszczalne są osoby z leczonymi przerzutami do OUN w badaniu, jeśli spełnione są wszystkie kryteria opisane pod tabelą#); • utrzymująca się klinicznie istotna toksyczność związana z wcześniejszym leczeniem (w tym radioterapia lub zabieg chirurgiczny), która nie ustąpiła do stopnia ≤ 1 lub wróciła do wartości początkowych; • ogólnoustrojowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe z powodu czynnej infekcji (wirusowej, bakteryjnej, lub grzybiczej) w momencie randomizacji (dopuszczalna jest rutynowa profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa); • rozpoznane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B (określane jako reagujące na HBsAg) lub rozpoznane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (określane jako wykryty RNA HCV [jakościowo]); • zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV); • pacjenci ze schorzeniami wymagającymi dużych dawek steroidów (>10 mg/dzień prednizonu lub odpowiednik) lub innych leków immunosupresyjnych (wziewnie lub miejscowe sterydy są dozwolone w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej; fizjologiczne dawki zastępcze kortykosteroidów są dozwolone w przypadku osób z niewydolnością nadnerczy); • inne inwazyjne nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu 3 lat przed pierwszą dawką badanego leku lub jakichkolwiek dowodów na obecność choroby resztkowej po wcześniej zdiagnozowanej chorobie (pacjenci z rakiem skóry innym niż czerniak lub rakiem <i>in situ</i> dowolnego typu są dopuszczalni, jeśli wykonano całkowitą resekcję); Rak prostaty w historii choroby (T2NXMX lub niższy z wynikiem Gleasona ≤ 7) leczony z zamiarem wyleczenia (chirurgicznie lub radioterapią) co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania jest dopuszczalny, pod warunkiem, że pacjent jest uważany za wolnego od choroby i spełnione są następujące kryteria: c) pacjenci, którzy przeszli radykalną prostatektomię, muszą mieć niewykrywalny PSA przez >1 rok i podczas badania przesiewowego; d) pacjenci, którzy przeszli radioterapię, muszą mieć czas podwojenia PSA >1 rok (na podstawie co najmniej 3 wartości określonych w odstępie >1 miesiąca) i całkowitą wartość PSA, która nie spełnia kryteriów Phoenix dla nawrotu biochemicznego (tj. $<2,0$ ng/ml powyżej najniższego poziomu).
---	---

KEYNOTE-A39

- mężczyźni muszą spełniać następujące kryteria: nieoddawanie nasienia i stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, mężczyźni posiadający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią muszą stale stosować jedną z dwóch metod antykoncepcji zapobiegających wtórnemu narażeniu na kontakt z nasieniem;
 - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu
- Pacjenci z nieleczonym rakiem prostaty o niskim ryzyku (wynik Gleasona ≤ 6) będący pod aktywną obserwacją z czasem podwojenia PSA >1 rok (na podstawie co najmniej 3 wartości określonych w odstępie >1 miesiąca) również się kwalifikują.
 - udokumentowana historia zdarzenia naczyniowo-mózgowego (udar lub przemijający udar niedokrwienny), niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego lub utrzymujące się objawy kardiologiczne z klasą IV NYHA w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
 - pacjenci, którzy otrzymali radioterapię w ciągu 2 tygodni przed randomizacją; osoba badana musiała odpowiednio wyzdrowieć z toksyczności interwencji przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania;
 - poważne zabiegi operacyjne (zdefiniowane jako wymagające znieczulenia ogólnego i >24 -godzinnej hospitalizacji) w ciągu 3 tygodni przed randomizacją; osoba badana musiała odpowiednio wyzdrowieć po powikłaniach interwencji przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
 - stwierdzona ciężka ($\geq$ stopnia 3) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą zawartą w leku enfortumab wedotyny, pembrolizumab, nadwrażliwością na platyny lub gemcytabinę;
 - aktywne zapalenie rogówki lub owrzodzenie rogówki; osoby z powierzchownym punkcikowatym zapaleniem rogówki są dopuszczone, jeśli zaburzenie jest odpowiednio leczone w opinii badacza;
 - historia choroby autoimmunologicznej, która wymagała leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. stosowania środków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych)#;
 - pacjenci z idiopatycznym zwłóknieniem płuc w wywiadzie, organizującym zapaleniem płuc, polekowym zapaleniem płuc, idiopatycznym zapaleniem płuc lub objawami aktywnego zapalenia płuc u pacjenta w badaniu przesiewowym e tomografii komputerowej klatki piersiowej;
 - allogeniczny przeszczep komórek macierzystych lub narządu litego;
 - otrzymanie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed randomizacją;
 - aktywna gruźlica;
 - inne choroby współistniejącą, która w opinii badacza, osłabiłaby zdolność pacjenta do przyjęcia lub tolerowania zaplanowanego leczenia i obserwacji; jakiegokolwiek znane zaburzenia psychiczne lub związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych

Komentarz:

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; NYHA - New York Heart Association; *Stany Zjednoczone, Kanada, Holandia, Belgia, Francja, Hiszpania, Węgry, Włochy, Szwajcaria, Czechy, Wielka Brytania, Dania, Polska, Niemcy, Argentyna, Australia, Singapur, Tajlandia, Rosja, Japonia, Korea Południowa, Chiny, Tajwan, Turcja, Izrael; **enfortumab wedotyny (EV) w postaci wlewu dożylnego (w dawce 1,25 mg/kg masy ciała, maksymalnie 125 mg na dawkę) 1. i 8. dnia i pembrolizumab (P) w postaci wlewu dożylnego (w dawce 200 mg) po wlewie EV w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu, ***gemcytabina (G) dożylnie (w dawce 1000 mg/m² powierzchni ciała) w 1. i 8. dniu i cisplatyna (C) dożylnie (w dawce 70 mg/m² powierzchni ciała) lub karboplatyna (K) dożylnie (w dawce odpowiadającej powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wynoszącej

KEYNOTE-A39
od 4,5 do 5 mg/ml/min, obliczona za pomocą wzoru Calverta) w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu; ^do badania kwalifikowano pacjentów z różnicowaniem płaskonabłonkowym lub sarkomatoidalnym lub mieszanymi typami komórek; ^^wyjściowe dane laboratoryjne szczegółowo opisano w rozdz. 14.8 w aneksie; #a) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są stabilne klinicznie przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym, a skany wyjściowe nie wykazują żadnych dowodów na nowe lub powiększone przerzuty; b) chory przyjmuje stabilną dawkę ≤10 mg/dobę prednizonu lub równoważnika przez co najmniej 2 tygodnie (jeśli wymaga leczenia sterydami); c) brak zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych; ##a) terapia zastępcza (np. tyroksyną, insuliną, fizjologiczną kortykosteroidoterapią zastępczą w przypadku niedoczynności nadnerczy lub przysadki) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona; b) krótkie (<7 dni) stosowanie kortykosteroidów systemowych jest dozwolone, gdy ich stosowanie jest uważane za standard opieki; c) osoby z bielactwem, łuszczycą, cukrzycą typu 1, niedoczynnością tarczycy lub dziecięcą astmą/atopią która ustąpiła nie zostały wykluczone; d) osoby wymagające okresowego stosowania leków rozszerzających oskrzela, wziewnych steroidów lub miejscowych zastrzyków steroidowych nie zostały wykluczone; e) osoby z niedoczynnością tarczycy, która jest stabilna dzięki hormonalnej terapii zastępczej lub zespołowi Sjögrena nie zostały wykluczone.

OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 65. Krytyczna ocena badania Di Civita 2024.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	chorzy z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia	immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią lub enfortumabem wedotyny, chemioterapia oparta na związkach platyny	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • bezpieczeństwo
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE i CENTRAL z datą odcięcia grudzień 2023 r.			5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	

Tab. 66. Krytyczna ocena badania Hinojosa-Gonzalez 2024.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	zaawansowany rak urotelialny w pierwszej linii leczenia	inhibitory punktu kontrolnego, enfortumab w skojarzeniu z pembrolizumabem, chemioterapia	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, MEDLINE, Scopus, Web of Science i Google Scholar z data odcięcia do marca 2024 r.			6 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	

Tab. 67. Krytyczna ocena badania Liang 2024.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	badania RCT	pacjenci z nieleczonym rakiem urotelialnym przerzutowym lub zaawansowanym	immunoterapia, immunoterapia w połączeniu z innymi terapiami, chemioterapia	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • całkowita odpowiedź na leczenie (CR), • zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Cochrane Library, Embase i Web of Science			5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	

Tab. 68. Krytyczna ocena badania Monterio 2024.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	badania RCT	pacjenci z przerzutowym rakiem urotelialnym w pierwszej linii leczenia	immunoterapia skojarzona, chemioterapia oparta na związkach platyny	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed Central i EMBASE z datą odcięcia od 1 stycznia 2019 r. do 20 stycznia 2024 r.			5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302	

Tab. 69. Krytyczna ocena badania Yanagisawa 2025.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami	terapię skojarzoną opartą na inhibitorze punktu kontrolnego	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • obiektywna i całkowita odpowiedź na leczenie (CR/ORR), • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	

PubMed, Web of Science i Scopus z datą odcięcia do listopada 2023 r.		5 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302
--	--	---

Tab. 70. Krytyczna ocena badania Zhao 2024.

Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	badania RCT	pacjenci z zaawansowanym rakiem urotelialnym (stadium IV)	chemioterapia, terapia celowana, immunoterapia, przeciwciało-lek koniugaty	• przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials z data odcięcia od stycznia 2000 r. do lutego 2024 r.				8 badań, w tym badanie KEYNOTE-A39/EV-302

14.6 Metody statystyczny w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302

Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, którą zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej. Przeżycie bez progresji i przeżycie całkowite porównano w obu grupach leczonych przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank. Wszystkie punkty końcowe czasu do zdarzenia podsumowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Do oszacowania współczynnika ryzyka i odpowiadających mu 95% przedziałów ufności zastosowano stratyfikowany model regresji proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Analizy podgrup zostały wstępnie określone. Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią porównano w grupach leczonych przy użyciu testu *Cochran-Mantel-Haenszel*. Czynniki stratyfikacji randomizacji wykorzystano w stratyfikacji skuteczności. Całkowitą odpowiedź i czas trwania odpowiedzi oceniono u pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania. Czas do progresji bólu oceniono u pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę leczenia w badaniu i odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie w kwestionariuszu *Brief Pain Inventory Short-Form* na początku badania. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę leczenia w badaniu i zostały przeprowadzone przy użyciu statystyki opisowej.

Podczas przeprowadzania tego badania wprowadzono poprawkę definiującą stosowanie terapii podtrzymującej po przerwaniu lub zakończeniu chemioterapii, tak aby nie była ona uważana za kolejną terapię przeciwnowotworową. Ponadto zmieniono zasady cenzurowania kolejnych terapii w odniesieniu do analizy przeżycia bez progresji, tak aby dane od pacjentów, którzy otrzymali terapię podtrzymującą jako pierwszą kolejną terapię w grupie chemioterapii, nie były cenzurowane.

Zaplanowano jedną analizę przeżycia wolnego od progresji i dwie analizy przeżycia całkowitego (jedną analizę przejściową [ang. *interim analysis*] w momencie analizy przeżycia wolnego od progresji i jedną analizę końcową). Granice skuteczności przeżycia całkowitego w analizach określono przy użyciu granic O'Brien-Fleming i funkcji wydatków Lan-DeMets. Jeśli wyniki analiz dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych były istotne, należało przeprowadzić formalną analizę statystyczną dla obiektywnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Jeśli wyniki wszystkich trzech wyników były istotne statystycznie, należało przetestować czas do pogorszenia bólu. Na koniec, jeśli wszystkie wcześniej wymienione wyniki były istotne statystycznie, należało przetestować średnią zmianę od wartości początkowej w zakresie najgorszego bólu w 26. tygodniu. Próg istotności statystycznej wynosił 0,05 dla każdego testu.

Na podstawie wyników analizy przejściowej przeżycia całkowitego badanie spełniło hipotezę wyższości (ang. *superiority*), a wyniki końcowe zostały przedstawione w publikacji Powles 2024.

Badanie zostało zaprojektowane tak, aby zapewnić co najmniej 90% mocy do wykrycia różnicy między grupami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby przeżycia całkowitego przy dwustronnych poziomach alfa wynoszących odpowiednio 0,005 i 0,045. Aby zapewnić badaniu 90% mocy do wykazania wyższości pembrolizumabu i enfortumabu

wedotyny nad chemioterapią w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, przy założeniu współczynnika ryzyka 0,70 i mediany czasu trwania przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 7 miesięcy w grupie chemioterapii, musiałoby wystąpić 526 zdarzeń progresji choroby lub zgonu. Łącznie musiałoby wystąpić 489 zgonów, aby zapewnić 93% mocy do wykazania wyższości w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przy założeniu współczynnika ryzyka 0,73 i mediany czasu trwania przeżycia całkowitego wynoszącej 15,3 miesiąca w grupie chemioterapii. Zaplanowano losowy przydział około 860 pacjentów (430 pacjentów w każdej grupie).

14.7 Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA

Obecność i stan zaawansowania niewydolności serca klasyfikuje się m. in. w oparciu o ocenę nasilenia objawów i stopnia nietolerancji wysiłku (klasyfikacja czynnościowa *New York Heart Association* [NYHA]). Jest najprostszą terminologią stosowaną do opisu ciężkości niewydolności serca - patrz Tab. 71.

Tab. 71. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie NYHA (objawy związane z niewydolnością serca) (ESC 2021).

Klasa	Klasyfikacja czynnościowa NYHA
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca.
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
IV	Niemożliwość wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy podmiotowe serca mogą występować w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu ulega zwiększeniu.

14.8 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia - szczegółowe dane

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo definicję parametrów laboratoryjnych zapewniających odpowiednią czynność hematologiczną i narządową, co stanowi kryterium włączenia do badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Tab. 72. Początkowe wartości parametrów laboratoryjnych wymagane kryteriami włączenia do badania KEYNOTE-A39/EV-302.

Parametr	Wartość laboratoryjna
Parametry hematologiczne	
ANC (bezwzględna liczba neutrofili)	≥1500/μL
Płytki krwi	≥100 000/μL

Parametr	Wartość laboratoryjna
Hemoglobina	$\geq 9,0$ g/dL or $\geq 5,6$ mmol/L
Parametry nerkowe	
Kreatynina LUB zmierzony/obliczony* klirens kreatyniny (CrCl) (GFR można również stosować zamiast kreatyniny lub CrCl)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ LUB ≥ 30 ml/min u pacjentów z poziomem kreatyniny $> 1,5 \times \text{ULN}$
Parametry wątrobowe	
Bilirubina całkowita	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ LUB bilirubina bezpośrednia $\leq \text{ULN}$ u pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5 \times \text{ULN}$ $\leq 3 \times \text{ULN}$ u pacjentów z zespołem Gilberta
AST (SGOT) i ALT (SGPT)	$\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($\leq 5 \times \text{ULN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby)
Układ krzepnięcia	
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) LUB czas protrombinowy (PT) Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)	$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ chyba że pacjent otrzymuje terapię przeciwzakrzepową, o ile PT lub aPTT mieści się w zakresie terapeutycznym zamierzonego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego

Tabela zawiera wymagania dotyczące wartości laboratoryjnych definiujących kwalifikację do leczenia; wymagania dotyczące wartości laboratoryjnych należy dostosować zgodnie z lokalnymi przepisami i wytycznymi dotyczącymi podawania określonych chemioterapii. ANC - absolute neutrophil count; ULN - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); INR - International normalized ratio; PT - prothrombin time; aPTT - Activated partial thromboplastin; klirens kreatyniny należy obliczyć za pomocą równań Cockcrofta-Gaulta, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) lub 24-godzinne moczu, zgodnie ze standardem. Tę samą metodę należy stosować konsekwentnie dla podmiotu w trakcie badania, z wyjątkiem obliczania dawki karboplatyny, gdzie metoda Cockcrofta-Gaulta powinna być stosowana u wszystkich podmiotów.

14.9 Kwestionariusz BPI-SF

Kwestionariusz BPI-SF mierzy stopień nasilenia dolegliwości bólowych oraz ich wpływ na funkcjonowanie pacjenta. Wypełniając go, pacjent ocenia nasilenie bólu w ciągu ostatniego tygodnia w skali od 0 do 10, na której każdej cyfrze przypisane jest konkretne określenie, np. „najłagodniejszy”, „przeciętny” lub „zwyczajny”. Skale są przedstawione jako linia o długości 10 cm, na której poszczególne cyfry umieszczone są w równych odstępach. Na każdej skali określenie „brak bólu” jest przypisane cyfrze 0 umieszczonej na jednym końcu skali, a określenie „najsilniejszy ból, jaki można sobie wyobrazić” znajduje się na jej drugim końcu.

Pytania w kwestionariuszu BPI-SF (NHS UK):

1. Przez całe życie większość z nas od czasu do czasu odczuwała ból (taki jak drobne bóle głowy, skręcenia i bóle zębów). Czy odczuwałeś dzisiaj ból inny niż te codzienne rodzaje bólu? TAK/NIE
2. Na schemacie zacieniuj obszary, w których odczuwasz ból. Zaznacz X obszar, który najbardziej boli.
3. Oceń swój ból, zakreślając liczbę, która najlepiej opisuje najsilniejszy ból w ciągu ostatnich 24 godzin.

4. Oceń swój ból, zakreślając liczbę, która najlepiej opisuje najłagodniejszy ból, jakiego doświadczyłeś w ciągu ostatnich 24 godzin.
5. Oceń swój ból, zakreślając liczbę, która najlepiej opisuje twój ból w ujęciu średnim.
6. Oceń swój ból, zakreślając liczbę oznaczającą natężenie bólu odczuwanego w tej chwili.
7. Jakie metody leczenia lub leki stosujesz w celu złagodzenia bólu?
8. W ciągu ostatnich 24 godzin, jaką ulgę przyniosły środki przeciwbólowe lub leki? Zakreśl jeden procent, który najbardziej pokazuje, jak bardzo stosowane leki złagodziły ból. Od 0% (brak ulgi) do 100% (całkowita ulga).
9. Zakreśl liczbę opisującą, w jaki sposób w ciągu ostatnich 24 godzin ból wpływał na: ogólną aktywność, nastrój, poruszanie się, normalna praca (obejmuje zarówno pracę poza domem, jak i prace domowe), relacje z innymi, sen, radość z życia. Od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak wpływu, a 10 ból przeszkadza całkowicie.

14.10 Definicja zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wytycznymi i kodeksami w ramach protokołu określono, że zdarzenie niepożądane to każde niepożądane zdarzenie medyczne u podmiotu lub podmiotu klinicznego badanego, któremu podano produkt leczniczy i które niekoniecznie ma związek przyczynowy z tym leczeniem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Zdarzenie niepożądane powinno zostać sklasyfikowane jako ciężkie (SAE), jeżeli spełnia jedno z następujących kryteriów:

Zgon	AE prowadzące do zgonu
Zagrażające życiu	AE naraziły osobę na natychmiastowe ryzyko śmierci. Klasyfikacja ta nie dotyczy AE, które hipotetycznie mogłyby spowodować śmierć, gdyby były poważniejsze.
Hospitalizacja	AE skutkowało hospitalizacją lub przedłużeniem istniejącej hospitalizacji stacjonarnej. Hospitalizację w celu przeprowadzenia planowych zabiegów medycznych lub chirurgicznych lub leczenia zaplanowanego przed podpisaniem świadomej zgody w badaniu lub rutynowych badań kontrolnych nie są SAE według tego kryterium. Przyjęcie do oddziału paliatywnego lub hospicjum nie jest uważane za hospitalizację. Hospitalizacje lub przedłużone hospitalizacje w celu planowej terapii podstawowego nowotworu lub choroby docelowej badania nie muszą być ujmowane jako SAE.
Niepełnosprawność /uniemożliwienie funkcjonowania	Zdarzenie niepożądane, które spowodowało trwałą lub znaczną niepełnosprawność lub istotne zaburzenie zdolności podmiotu do wykonywania normalnych funkcji życiowych.
Wrodzona anomalia lub wada wrodzona	Niekorzystny skutek u dziecka lub płodu osoby narażonej na działanie cząsteczki lub schematu leczenia badanego przed poczęciem lub w trakcie ciąży.
Znaczenie medyczne	AE nie spełniało żadnego z powyższych kryteriów, ale mogło zagrozić osobie badanej i mogło wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu zapobiegnięcia jednemu z wymienionych powyżej wyników lub

	obejmować podejrzenie przeniesienia za pośrednictwem produktu leczniczego czynnika zakaźnego. Potencjalne uszkodzenie wątroby wywołane lekami (DILI) jest również uważane za zdarzenie medycznie istotne.
--	---

Stopień ciężkości zdarzenia niepożądanego (ang. *adverse event severity*)

Stopień ciężkości zdarzenia niepożądanego należy oceniać według NCI CTCAE, wersja 4.03:

1. łagodna reakcja; przerwanie infuzji nie jest wskazane; interwencja nie jest wskazana;
2. umiarkowana reakcja, wskazana minimalna, miejscowa lub nieinwazyjna interwencja;
3. ciężkie lub istotne medycznie reakcje, ale nie zagrażające bezpośrednio życiu, hospitalizacja wskazana z powodu innych następstw klinicznych;
4. reakcja zagrażająca życiu, wskazana natychmiastowa interwencja;
5. zgon.

Ciężkie zdarzenia niepożądane i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są oceniane niezależnie. „Stopień ciężkości” (ang. *severity*) charakteryzuje intensywność zdarzenia niepożądanego, a nazwa „ciężkie” (ang. *serious*) jest definicją regulacyjną i służy jako wskazówka dla sponsora w zakresie definiowania regulacyjnych obowiązków sprawozdawczych (patrz definicja SAE powyżej).

14.11 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 73. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		

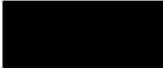
	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.3	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w analizowanym wskazaniu (diagram PRISMA 2020).	32
Ryc. 2. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.	51
Ryc. 3. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR. Analiza w podgrupach.	51
Ryc. 4. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) po 6, 12 i 18 miesiącach (OR).	52
Ryc. 5. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) po 6, 12 i 18 miesiącach (RD).	53
Ryc. 6. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite.	54
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite. Analiza w podgrupach.	55
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite po 6, 12 i 18 miesiącach (OR).	56
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite po 6, 12 i 18 miesiącach (RD).	57
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (OR).	59
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 1 (RD).	59
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (OR).	60
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 17,2 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR, cz. 2 (RD).	60
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 29,1 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR (OR).	60
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302 (mediana: 29,1 mies.): PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR (RD).	61
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Obiektywna odpowiedź na leczenie - ocena BICR. Analiza w podgrupach.	61
	62
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Czas do pogorszenia bólu wg kwestionariusza BPI-SF.	65
	66
	68

		70
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).		74
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).		74
Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (OR).		74
Ryc. 25. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie (RD).		75
Ryc. 26. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (OR).		75
Ryc. 27. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (RD).		75
Ryc. 28. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (OR).		76
Ryc. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie (RD).		76
Ryc. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).		77
Ryc. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).		77
Ryc. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (OR).		78
Ryc. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (RD).		78
Ryc. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).		78
Ryc. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).		79
Ryc. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 1 (OR).		82
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 1 (RD).		83
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 2 (OR).		84
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie, cz. 2 (RD).		84
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (OR).		85
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (RD).		85
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (OR).		87

Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie (RD).....	88
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).....	89
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).	89
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (OR).	90
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie (RD).....	90
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (OR).	90
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie (RD).	91
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (OR).	91
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie (RD).	91
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (OR).	93
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (RD).	94
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (OR).	94
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny (RD).	95
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (OR).....	96
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (RD).	97
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (OR).....	97
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu (RD).	97
	104

Ryc. 61. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).....	115
Ryc. 62. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem enfortumabem wedotyny odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).	116

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	13
Tab. 2. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 12.03.2025 r.	17
Tab. 3. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 12.03.2025 r.	17
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 12.03.2025 r.	18
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 12.03.2025 r.	19
Tab. 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	23
Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	24
Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	29
Tab. 9. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.	35
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.	35
Tab. 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	36
Tab. 12. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	38
Tab. 13. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	41
Tab. 14. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonych do analizy.	43
Tab. 15. Przyczyny i liczby chorych, którzy przegrali leczenie w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	45
Tab. 16. Odsetki pacjentów, którzy otrzymywali poszczególne terapie przeciwnowotworowe po przerwaniu lub ukończeniu leczenia w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	46
Tab. 17. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 12.03.2025 r.	47
Tab. 18. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 12.03.2025 r.	48
Tab. 19. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby - ocena BICR.	50
Tab. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie wolne od progresji choroby (ocena BICR) po 6, 12 i 18 miesiącach.	52
Tab. 21. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite.	53
Tab. 22. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite.	54

Tab. 23. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Przeżycie całkowite po 6, 12 i 18 miesiącach.	56
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Odpowiedź na leczenie - ocena BICR.	58
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi na leczenie - ocena BICR.	62
.....	63
.....	64
Tab. 28. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302.	72
Tab. 29. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane łącznie.	74
Tab. 30. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 łącznie.	74
Tab. 31. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie.	75
Tab. 32. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie.	76
Tab. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie.	77
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie.	77
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	78
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	81
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie.	84
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 łącznie.	86
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	89
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie.	89
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie.	90
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zmniejszenia dawki łącznie.	91
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny.	92

Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku enfortumabu wedotyny.	93
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu.	95
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-A39/EV-302: PEV vs CHT. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 o szczególnym znaczeniu w przypadku pembrolizumabu.	96
Tab. 47. Dane demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka pacjentów w kortach A i K badania KEYNOTE-869/EV-103.	100
.....	102
Tab. 49. Czas trwania i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie według BICR (zgodnie z RECIST wersja 1.1) w kohortach A i K oraz populacjach mieszanych badania KEYNOTE-869/EV-103.	105
Tab. 50. Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite w kohortach A i K oraz populacjach mieszanych badania KEYNOTE-869/EV-103.	105
.....	107
Tab. 52. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem* u pacjentów leczonych PEV w kohortach DA+A i K badania KEYNOTE-869/EV-103.	107
Tab. 53. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-5* u pacjentów leczonych PEV w kohortach DA i K badania KEYNOTE-869/EV-103.....	108
.....	109
.....	109
Tab. 56. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.	113
Tab. 57. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących enfortumab wedotyny.	114
Tab. 58. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.	116
Tab. 59. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących enfortumab wedotyny.	117
Tab. 60. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w porównaniu z chemioterapią.	126
Tab. 61. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	139
Tab. 62. Spis badań włączonych do przeglądu.	144
Tab. 63. Spis badań wykluczonych.	147
Tab. 64. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-A39/EV-302.	149

Tab. 65. Krytyczna ocena badania Di Civita 2024.	152
Tab. 66. Krytyczna ocena badania Hinojosa-Gonzalez 2024.	152
Tab. 67. Krytyczna ocena badania Liang 2024.	153
Tab. 68. Krytyczna ocena badania Monterio 2024.	153
Tab. 69. Krytyczna ocena badania Yanagisawa 2025.	153
Tab. 70. Krytyczna ocena badania Zhao 2024.	154
Tab. 71. Klasyfikacja niewydolności serca na podstawie NYHA (objawy związane z niewydolnością serca) (ESC 2021).	156
Tab. 72. Początkowe wartości parametrów laboratoryjnych wymagane kryteriami włączenia do badania KEYNOTE-A39/EV-302.	156
Tab. 73. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	159

Bibliografia

- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AWA Bavencio 2021** Wniosek o objęcie refundacją leku Bavencio (awelumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego awelumabem (ICD-10 C61, C65, C66, C67, C68)”
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AWA/169_AWA_Bavencio_OT.4231.58.2021_BIP.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- AWA Opdivo 2018** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii i zawierającej pochodne platyny. Analiza weryfikacyjna. 2018.
- Bavencio UE** European Commission. Union Register of medicinal products for human use - Bavencio. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1214.htm> [dostęp: 18.03.2025 r.]
- BIA Bavencio 2021** Kaczor M, Wójcik R. Analiza wpływu na budżet płatnika. Bavencio® (awelumab). Kraków 2021.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/169/AW/169_AW_OT.4231.58.2021_Bavencio_BIA.pdf [dostęp: 25.02.2025 r.]
- Didkowska 2023** Didkowska J., Wojciechowska U., Barańska K., Miklewska M., Michałek I., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2023.
https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-01/0_krn-2023-book-2024-01-22.pdf [dostęp: 12.08.2024 r.]
- EAU 2024** J.A. Witjes (Chair), et al., EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2024. <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer> [dostęp: 09.08.2024 r.]
- EAU UTUC 2024** A. Masson-Lecomte, et al., EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. 2024. <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma> [dostęp: 13.01.2025 r.]
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [dostęp: 07.02.2025 r.]
- ESC 2021** Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 1/2022.
- ESMO 2024** Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, Necchi A, Valderrama BP, Ravaud A, Shariat SF, Szabados B, van der Heijden MS, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024 Jun;35(6):485-490.
- FAERS data** Food and Drug Administration (FDA). FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 05.02.2025 r.]

FDA 2017	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). January - March 2017. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2017a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2017. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp: 07.02.2025 r.]
FDA 2020	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). October - December 2020. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2021	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). January - March 2021. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2021a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2021. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2021b	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). July - September 2021. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2022	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2022. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2023	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2023. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
Galsky 2020	Galsky MD, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2020; 395: 1547-57.
GLOBOCAN 2022	Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
GLOBOCAN fact sheet 2022	Global Cancer Observatory (GCO). Bladder. https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/30-bladder-fact-sheet.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Higgins 2011	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org .

Hoimes 2023	Hoimes, C. J., et al. Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab in Previously Untreated Advanced Urothelial Cancer. <i>J Clin Oncol</i> , 2023; 41(1): 22-31.
Kearney 2023	Kearney M, et al. Real-world treatment patterns and sequencing in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) in the US. <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41: Suppl 6: 572.
Keytruda ChPL	Keytruda® (pembrolizumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Keytruda EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
KRN Arkusz informacyjny 2019	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Nowotwór złośliwy pęcherza moczowego -2019. Arkusz informacyjny. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/P%C4%99cherz_moczowy.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 14.01.2025 r.]
Li 2023	Li H, et al. US real-world first-line (1L) treatment patterns and outcomes for patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC) following maintenance avelumab approval. <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41: Suppl: 483.
Mamtani 2023	Mamtani R, et al. Uptake of maintenance immunotherapy and changes in upstream treatment selection in patients with advanced urothelial cancer (aUC). <i>J Clin Oncol</i> 2023; 41: Suppl 6: 466.
Morgans 2023	Morgans A, et al. Real-world avelumab maintenance eligibility and treatment patterns in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2023; 29: Suppl: S20-S21.
Musoro 2023	Musoro JZ. et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. <i>European Journal of Cancer</i> , 2023; 188; 171-182
NCCN 2024	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Bladder Cancer. Version 5.2024. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 [dostęp: 14.01.2025 r.]
NCI BC 2024	National Cancer Institute (NCI). Bladder Cancer Treatment 2024. https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq [dostęp: 13.01.2025 r.]
NCI Facts	National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html [dostęp: 13.01.2025 r.]
NHS UK	https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/05/Brief-Pain-Inventory.pdf [dostęp: 20.03.2025 r.]
Niedersuess-Beke 2025	Niedersuess-Beke D., Treatment, tolerability and outcomes of enfortumab vedotin plus pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma: An analysis of the Austrian enfortumab registry. <i>J Clin Oncol</i> 2025; 43, suppl 5; 736. https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/243006 [dostęp: 17.02.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	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. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r [dostęp: 14.01.2025 r.]

Padcev ChPL	Padcev® (enfortumab vedotin). Charakterystyka Produktu Leczniczego https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/padcev-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 10.01.2025 r.]
Padcev EMA	European Medicines Agency (EMA). Padcev® (enfortumab vedotin). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/padcev-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
Powles 2020	Powles T, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2020; 21: 1574-88.
Powles 2021	Powles T, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2021; 22: 931-45.
PRAC 2020	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
PRAC 2021	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
PRAC 2024	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 15.01.2025 r.]
Raport EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 24.02.2025 r.]
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp: 14.01.2025 r.]
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 13.01.2025 r.]
van der Heijden 2023	van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2023; 389: 1778-89.
Zschaebitz 2025	Zschaebitz D., Enfortumab vedotin plus pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: First results on outcomes and safety in a German multicenter real-world patient cohort (GUARDIANS). <i>J Clin Oncol</i> 2025; 43,

suppl 5; 715. <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/242799>
[dostęp: 17.02.2025 r.]